

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 28 May 2001 (28.05.01)	
International application No. PCT/EP00/08836	Applicant's or agent's file reference LEA33965-WO
International filing date (day/month/year) 11 September 2000 (11.09.00)	Priority date (day/month/year) 15 September 1999 (15.09.99)
Applicant BISCHOFF, Erwin et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 08 March 2001 (08.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Nestor Santesso Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT IM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LEA33965-WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 08836	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/09/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 15/09/1999
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

KOMBINATIONSPRÄPARAT ZUR BEHANDLUNG VON SEXUELLER DYSFUNKTION

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.



WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-21 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Produkten, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Produkte enthaltend mindestens einen PDE-Inhibitor, wie in den Ansprüchen 11 und 12 beschrieben, und mindestens ein Lipidsenker, wie in der Beschreibung auf Seite 7, Zeile 23- Seite 10, Zeile 25 angegeben sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/00 A61P15/10		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A ✓	WO 96 16644 A (PFIZER LIMITED ET AL) 6. Juni 1996 (1996-06-06) Ansprüche 1-7	1-21
A ✓	M. D. CHEITLIN ET AL: "Use of Sildenafil (Viagra) in Patients With Cardiovascular Disease" CIRCULATION, Bd. 99, Nr. 1, 12. Januar 1999 (1999-01-12), Seiten 168-177, XP002164513 Seite 173, linke Spalte, Absatz D. -rechte Spalte, Zeile 12 Seite 176, rechte Spalte --- -/--	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
2. April 2001		25/04/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Siatou, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>✓ WO 94 28902 A (PFIZET LTD ET AL) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-21
A	<p>✓ EP 0 325 130 A (BAYER AG) 26. Juli 1989 (1989-07-26) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-3,10-15</p> <p>---</p>	1-21
A	<p>✓ WO 99 24433 A (BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-11</p> <p>---</p>	1-21
A	<p>✓ WATANABE M ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ANTIVITY OF METHANESULFONAMIDE PYRIMIDINE-AND N-METHANESULFONYL PYRROLE-SUBSTITUTED 3,5-DIHYDROXY-6-HEPTENOATES, A NOVEL SERIES OF HMG-COA REDUCTASE INHIBITORS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY,GB,ELSEVIER SCIENCE LTD, Bd. 5, Nr. 2, 1997, Seiten 437-444, XP000882043 ISSN: 0968-0896 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-21
A	<p>✓ BOOLELL M ET AL: "SILDENAFIL: AN ORALLY ACTIVE TYPE 5 CYCLIC GMP-SPECIFIC PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF PENILE ERECTILE DYSFUNCTION" INTERNATIONAL JOURNAL OF IMPOTENCE RESEARCH,STOCKTON, BASINGSTOKE,GB, Bd. 8, Nr. 2, Juni 1996 (1996-06), Seiten 47-52, XP000938747 ISSN: 0955-9930 das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-21
A	<p>✓ LAUFS U ET AL: "UPREGULATION OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE BY HMG COA REDUCTASE INHIBITORS" CIRCULATION,US,AMERICAN HEART ASSOCIATION, DALLAS, TX, Bd. 97, Nr. 12, 1998, Seiten 1129-1135, XP000870148 ISSN: 0009-7322 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-21



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP 00/08836

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9616644	A	06-06-1996	EP 0793486 A	10-09-1997
			FI 972205 A	23-05-1997
			JP 11343238 A	14-12-1999
			JP 2975990 B	10-11-1999
			JP 9512834 T	22-12-1997
WO 9428902	A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
			AU 676571 B	13-03-1997
			AU 6797394 A	03-01-1995
			CA 2163446 A,C	22-12-1994
			CN 1124926 A	19-06-1996
			CZ 9503242 A	17-07-1996
			DE 69408981 D	16-04-1998
			DE 69408981 T	02-07-1998
			DK 702555 T	06-04-1998
			EP 0702555 A	27-03-1996
			ES 2113656 T	01-05-1998
			FI 955911 A	08-12-1995
			GR 3026520 T	31-07-1998
			IL 109873 A	27-12-1998
			IL 121836 A	27-12-1998
			JP 11286444 A	19-10-1999
			JP 11263728 A	28-09-1999
			JP 2925034 B	26-07-1999
			JP 9503996 T	22-04-1997
			LV 12269 A	20-05-1999
			LV 12269 B	20-08-1999
			NO 954757 A	24-11-1995
			NO 20000702 A	24-11-1995
			NO 20000703 A	24-11-1995
			NZ 266463 A	24-03-1997
			PL 311948 A	18-03-1996
			RU 2130776 C	27-05-1999
			ZA 9404018 A	08-12-1995
EP 325130	A	26-07-1989	DE 3801406 A	27-07-1989
			AU 642127 B	14-10-1993
			AU 2861789 A	20-07-1989
			CN 1274719 A	29-11-2000
			CN 1034364 A,B	02-08-1989
			DD 283400 A	10-10-1990
			DK 23389 A	21-07-1989
			FI 890258 A,B,	21-07-1989
			HU 50776 A,B	28-03-1990
			JP 1216974 A	30-08-1989
			JP 2558344 B	27-11-1996
			KR 132432 B	17-04-1998
			NO 177005 B	27-03-1995
			NZ 227637 A	25-02-1993
			PT 89477 A,B	08-02-1990
			US 5006530 A	09-04-1991
			US 5169857 A	08-12-1992
			US 5401746 A	28-03-1995
			ZA 8900429 A	28-02-1990
WO 9924433	A	20-05-1999	DE 19750085 A	20-05-1999
			DE 19812462 A	30-09-1999
			DE 19840289 A	09-03-2000



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP 00/08836

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924433 A		AU 1558799 A	31-05-1999
		BR 9812785 A	10-10-2000
		DE 19881732 D	24-08-2000
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EP 1049695 A	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A	23-08-2000
		LU 90561 A	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		PL 340400 A	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		ZA 9810297 A	20-05-1999



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 23 OCT 2001

WIPO PCT



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LEA33965-WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08836	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 15/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/00		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - I ☒ Grundlage des Berichts
 - II ☐ Priorität
 - III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
 - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 08/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 17.10.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Bevollmächtigter Bediensteter Siatou, E Tel. Nr. +49 30 25901 327 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-37 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-21 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/2-2/2 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.
4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
☐ Ansprüche Nr. .

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-21 (all partially) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt



Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die geltenden Patentansprüche 1-21 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Produkten, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Sachprüfung über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Ein Recherchebericht wurde nur für den Teil der Patentansprüche, welche als gestützt und offenbart erscheinen.

Daher, wird die Sachprüfung auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen (Art. 34(4) (a) (ii) PCT), und für die ein Recherchebericht erstellt wurde, nämlich die Teile betreffend, die Produkte enthaltend mindestens einen PDE-Inhibitor, wie in den Ansprüchen 11 und 12 beschrieben, und mindestens ein Lipidsenker, wie in der Beschreibung auf Seite 7, Zeile 23- Seite 10, Zeile 25 angegeben sind.

In keiner der im Recherchenbericht zitierten Dokumente offenbart ein Kombinationpräparat enthaltend ein PDE-Inhibitor und ein Lipidsenker, oder dessen Verwendung zur Behandlung der sexuellen Dysfunktion. Der Gegenstand der Ansprüche 1 und 15 ist somit neu und erfinderisch (Art. 33(2) und 33(3) PCT).

Die Ansprüche 2-14 und 16-21 sind vom Anspruch 1, beziehungsweise Anspruch 16 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit.

Der Gegenstand der Ansprüche 1-21 ist gewerblich anwendbar (Art. 33(4) PCT)

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Die geltenden Patentansprüche 1-21 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Produkten, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann.

Darüberhinaus, ist der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert. Die folgenden funktionellen Angaben ermöglichen es einem Fachmann nicht, festzustellen, welche technischen Merkmale notwendig sind, um die genannten Funktionen durchzuführen: a) PDE-Inhibitor und b) Lipidsenker.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

10/070963

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

7

Applicant's or agent's file reference LEA33965-WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/08836	International filing date (day/month/year) 11 September 2000 (11.09.00)	Priority date (day/month/year) 15 September 1999 (15.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/00,		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08 March 2001 (08.03.01)	Date of completion of this report 17 October 2001 (17.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/08836

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

☒ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-37, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. 1-21, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.

☒ the drawings, sheets/fig 1/2 -2/2, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/08836

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☐ claims Nos. _____

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-21 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/08836

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

The present Claims 1-21 relate to a disproportionately large number of possible products, of which only a small percentage are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and/or can be considered to have been disclosed in the application within the meaning of PCT Article 5. In the present case, the claims lack the corresponding support and the application lacks the necessary disclosure to such an extent that a reasonable substantive examination of the entire scope of protection sought appears impossible.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/08836

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-21	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-21	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-21	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

A search report was carried out only for that portion of the patent claims that appear to be supported and disclosed.

For this reason, the substantive examination is directed toward those portions of the claims which appear to be supported and disclosed within the meaning defined in Box III (PCT Article 34(4)(a)(ii)) and for which a search report has been compiled, namely the products containing at least one PDE inhibitor, as described in Claims 11 and 12, and at least one lipid reducer, as indicated in the description (page 7, line 23 to page 10, line 25).

None of the search report citations discloses a combination preparation containing a PDE inhibitor and a lipid reducer or their use for the treatment of sexual dysfunction. The subject matter of Claims 1 and 15 is thus novel and inventive (PCT Article 33(2) and (3)).

Claims 2-14 and 16-21 are dependent upon Claim 1 and Claim 15, respectively, and thus also satisfy the PCT requirements with respect to novelty and inventive step.

The subject matter of Claims 1-21 is industrially applicable (PCT Article 33(4)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/08836

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The present Claims 1-21 relate to a disproportionately large number of possible products, of which only a small percentage are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and/or can be considered to have been disclosed in the application within the meaning of PCT Article 5.

Furthermore, the subject matter for which protection is sought is not clearly defined.

The following functional specifications do not enable a person skilled in the art to determine which technical features are necessary for carrying out the stated functions:

a) PDE inhibitor and b) lipid reducer.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/19357 A2

not. JS

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/00 (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08836 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
11. September 2000 (11.09.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 44 161.8 15. September 1999 (15.09.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wuppertal (DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE). GIULIANO, François [FR/FR]; Centre Hospitalier, Université de Bicêtre, 78, rue de Général Leclerc, F-94275 Le Kremlin-Bicêtre (FR).
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

LA 33965

(54) Title: NOVEL COMBINATION FOR THE TREATMENT OF SEXUAL DYSFUNCTION

(54) Bezeichnung: NEUE KOMBINATION ZUR BEHANDLUNG VON SEXUELLER DYSFUNKTION

(57) Abstract: Disclosed is a combination preparation for the treatment of sexual dysfunction in men or women containing at least one active ingredient A and one active ingredient B as pharmaceutically active ingredients, whereby the active ingredient A is a PDE inhibitor, preferably a cGMP PDE inhibitor and the active ingredient B a lipid-reducing agent. Both the active ingredients A and B can be administered simultaneously or at alternate intervals, that is, as a functional unit or separated from each other.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Kombinationspräparat zur Behandlung der sexuellen Dysfunktion bei Männern oder Frauen beschrieben, das als pharmazeutisch wirksame Bestandteile mindestens eine Wirkstoffkomponente A und mindestens eine Wirkstoffkomponente B enthält, wobei die Wirkstoffkomponente A ein PDE-Inhibitor, vorzugsweise ein cGMP PDE-Inhibitor, und die Wirkstoffkomponente B ein Lipidsenker ist. Die beiden Wirkstoffkomponenten A und B können entweder gleichzeitig oder aber zeitlich abgestuft angewandt werden, d.h. funktionelle Einheit oder getrennt voneinander vorliegen.

WO 01/19357 A2

THE UNITED STATES OF AMERICA
DEPARTMENT OF THE INTERIOR
BUREAU OF LAND MANAGEMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

WYOMING
SANDWICH MOUNTAIN
NATIONAL MONUMENT

Neue Kombination zur Behandlung von sexueller Dysfunktion

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der sexuellen Dysfunktion bei Männern und Frauen.

5

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein neues Kombinationspräparat zur Behandlung der sexuellen Dysfunktion bei Männern und Frauen, insbesondere der erektilen Dysfunktion. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch eine neue Kombinationstherapie bei der Behandlung der sexuellen Dysfunktion bei

10

Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Lipidsenkern zur Verstärkung der Wirkung von Phosphodiesterase-Hemmern (im folgenden synonym auch als „Phosphodiesterase-Inhibitoren“, „PDE-Hemmer“ oder „PDE-Inhi-

15

Aus dem Stand der Technik ist bekannt, dass Phosphodiesterase-Inhibitoren - insbesondere solche vom Subtyp V, welche synonym auch als „cGMP PDE-Inhibitoren“ bezeichnet werden - sich für die Behandlung der sexuellen Dysfunktion eignen, und zwar insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (siehe z.B. *Molecular Pharmacology*, 1999, 56, Seiten 124 - 130; *Am. J. Physiol.*, Vol. 264, Februar 1993, Seiten H419-H422; *The Journal of Urology*, Vol. 147, Seiten 1650-1655 (Juni 1992); *The New England Journal of Medicine*, Vol. 326(2), Seiten 90-94 (9. Januar 1992); *International Journal of Impotence Research*, 4, Suppl. 2, Seite 11 (1992); *Drugs, News and Perspectives*, 6(3), Seiten 150-156 (April 1993); *Physiological Reviews* 75, Seiten 191-236 (1995); *Int. J. of Impotence* 9, Seiten 17-26 (1997) und *TIPS Reviews*, Vol. 11, Seiten 150-155 (April 1990)).

20

25

30

Zur Nomenklatur der PDE-Inhibitoren wird auf Beavo und Reifsnyder in *Trends in Pharmacol. Sci.* 1990, 11, Seiten 150-155 und auf den Artikel *TIPS Reviews*, Vol. 11, Seiten 150-155 (April 1990) verwiesen.

Der Grund für die Wirksamkeit von PDE-Hemmern, insbesondere cGMP PDE-Hemmern (PDE V-Hemmern), bei der Behandlung der sexuellen, vorzugsweise erektilen Dysfunktion liegt darin, dass der durch sexuelle Stimulation vom Körper generierte Neurotransmitter Stickstoffmonoxid NO die Guanylatcyclase aktiviert, die ihrerseits GTP zu cGMP umwandelt, welches dann seinerseits eine Relaxation des Corpus cavernosum bewirken kann, ohne dass das für die Relaxation des Corpus cavernosum verantwortliche cGMP vom Enzym Phosphodiesterase V (PDE V) zum 5'GMP hydrolysiert wird, weil die Aktivität des Enzyms PDE V durch den entsprechenden Inhibitor gehemmt wird. Dieser Mechanismus ist in der beiliegenden Fig. 1 veranschaulicht.

Man hat aber nun festgestellt, dass eine Therapie der erektilen Dysfunktion mit PDE-Inhibitoren, insbesondere cGMP PDE-Inhibitoren, bei einigen Patienten nicht oder nur bedingt anspricht. Bei dieser Patientengruppe handelt es sich insbesondere um Patienten mit gestörter Endothelfunktion und/oder Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. Hyperlipidämie (z.B. Hypercholesterinämie), Arteriosklerose, Diabetes (insbesondere vom Typ Diabetes mellitus), aber auch um starke Raucher und ältere Patienten. Bei diesen Patienten beobachtet man bei der Therapierung der erektilen Dysfunktion mit den üblichen Dosen nur einen deutlichen verminderten Effekt im Vergleich zu anderen Patientengruppen, bei denen zwar eine erektile Dysfunktion therapiert wird, die aber nicht an den zuvor genannten Stoffwechselerkrankungen leiden.

Nun leidet aber gerade die zuvor genannte Patientengruppe mit gestörter Endothelfunktion und/oder den zuvor genannten Stoffwechselerkrankungen überdurchschnittlich häufig an sexueller Dysfunktion, insbesondere erektiler Dysfunktion, wodurch die herkömmliche Behandlung dieser Dysfunktion mit PDE-Hemmern erschwert wird. Bei diesen Problempatienten müssen - im Vergleich zu anderen Patientengruppen mit erektiler Dysfunktion, jedoch ohne die zuvor genannten Stoffwechselerkrankungen - deutlich höhere Dosen an PDE-Inhibitoren verabreicht werden, um

einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Dies bringt aber - neben Kostengesichtspunkten - auch den wesentlichen Nachteil mit sich, dass auch die mit der PDE-Inhibitor-Therapie einhergehenden Nebenwirkungen um den Faktor der Höherdosierung zunehmen. Zu diesen Nebenwirkungen zählen beispielsweise eine Beeinträchtigung des Sehvermögens, insbesondere gestörtes Farbsehen und Farbempfinden, Kopfschmerzen sowie Muskelschmerzen. Es besteht auch die Möglichkeit von Nebenwirkungen auf das Herzkreislaufsystem z.B. eine Senkung des Blutdruckes.

Die Anmelderin hat nun überraschenderweise herausgefunden, dass die Wirkung von PDE-Inhibitoren, insbesondere PDE V-Inhibitoren, bei der Therapie der sexuellen, vorzugsweise erektilen Dysfunktion - insbesondere bei den zuvor genannten Problempatienten-Gruppen - verstärkt werden kann, wenn in Kombination zu den PDE-Inhibitoren ein Lipidsenker verabreicht wird. Auf diese Weise können die zuvor geschilderten Nachteile, die bei der herkömmlichen Behandlung der erektilen Dysfunktion nur mit PDE-Inhibitoren allein insbesondere bei den zuvor erwähnten Problempatienten auftreten, vermieden werden.

Somit betrifft die vorliegende Erfindung eine Kombinationspräparat, enthaltend

- als Wirkstoffkomponente A mindestens einen PDE-Inhibitor, vorzugsweise PDE V-Inhibitor (cGMP PDE-Inhibitor); und
- als Wirkstoffkomponente B mindestens einen Lipidsenker.

Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat ist insbesondere für die Therapie der sexuellen Dysfunktion geeignet, d.h. die Therapie der erektilen Dysfunktion bei Männern oder der sexuellen Dysfunktion bei Frauen.

Gleichzeitig kann mit dem erfindungsgemäßen Kombinationspräparat auch eine gestörte Endothelfunktion (z.B. bei älteren Patienten oder starken Rauchern) und/oder eine Stoffwechselerkrankung mittherapiert werden, so z.B. Hyperlipidämie (z.B. Hypercholesterinämie), Arteriosklerose oder Diabetes (insbesondere vom Typ Diabetes mellitus).

Der Begriff „Kombinationspräparat“, wie er im Sinne der vorliegenden Erfindung verwendet wird, bedeutet, dass die beiden Wirkstoffkomponenten A und B entweder gleichzeitig oder aber auch zeitlich abgestuft (d.h. also getrennt voneinander) angewandt werden können.

Somit umfasst der Begriff „Kombinationspräparat“ erfindungsgemäß die Bestandteile A und B entweder in einer funktionellen Einheit, d.h. als echte Kombination (z.B. als Mischung, Gemisch oder Menge), oder aber auch (räumlich) getrennt nebeneinander, d.h. als sogenanntes „kit-of-parts“.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch die Verwendung von Lipidsenkern zur Steigerung der Wirksamkeit von PDE-Inhibitoren (insbesondere PDE V-Inhibitoren) bei der Therapie der sexuellen Dysfunktion, insbesondere der erektilen Dysfunktion.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch eine Kombinationstherapie für die sexuelle Dysfunktion, insbesondere für die erektile Dysfunktion, mit einem Kombinationspräparat, das mindestens einen PDE-Inhibitor (insbesondere einen PDE V-Inhibitor) und mindestens einen Lipidsenkern umfasst.

Gleichzeitig kann durch die erfindungsgemäße Kombinationstherapie auch eine gestörte Endothelfunktion (z.B. bei älteren Patienten oder starken Rauchern) und/oder eine Stoffwechselerkrankung mittherapiert werden, so z.B. Hyperlipidämie (z.B. Hypercholesterinämie), Arteriosklerose oder Diabetes (insbesondere vom Typ Diabetes mellitus).

Durch die erfindungsgemäße Kombination von PDE-Hemmer und Lipidsenker - d.h. also mit anderen Worten durch die erfindungsgemäße Kombinationstherapie der sexuellen Dysfunktion mit einer Kombination von PDE-Hemmer und Lipidsenker - lassen sich die für die Therapie erforderlichen Dosen an PDE-Hemmern bei den oben

genannten Problempatienten wieder auf übliche Dosen zurückführen, wie sie auch bei anderen Patienten, welche zwar an erektiler Dysfunktion, aber nicht an gestörter Endothelfunktion oder einer Stoffwechselerkrankung leiden, verabreicht werden. Aber auch bei Patienten ohne spezifische Stoffwechselstörung, die aber (z.B. altersbedingt) an erektiler Dysfunktion leiden, kann erfindungsgemäß die zur Therapie der erektilen Dysfunktion verabreichte Dosis an PDE-Hemmer durch die kombinierte Lipidsenkergabe reduziert werden.

Wie zuvor erwähnt, kann die erfindungsgemäße Kombination so verabreicht werden, d.h. die erfindungsgemäße Kombinationstherapie dadurch erfolgen, dass die Wirkstoffkomponenten A und B gleichzeitig verabreicht werden. Dabei können in die Wirkstoffkomponenten A und B, wie zuvor geschildert, entweder in einer funktionellen Einheit (d.h. als echte Kombination wie z.B. als Mischung, Gemisch oder Menge) oder aber auch (räumlich) getrennt nebeneinander (d.h. als sogenanntes „kit“ oder „kit-of-parts“) vorliegen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die Wirkstoffkomponenten A und B getrennt voneinander verabreicht, und zwar insbesondere zeitlich abgestuft.

Dies kann beispielsweise dadurch geschehen, dass einige Tage (z.B. etwa 1 Woche oder auch nur 1-4 Tage) vor Verabreichung des PDE-Hemmers bereits eine tägliche Dosis des Lipidsenkers verabreicht wird.

Auch besteht die Möglichkeit, den PDE-Hemmer in eine bereits bestehende Lipidsenker-Therapie hinein zu verabreichen. So lassen sich beispielsweise gemäß der vorliegenden Erfindung verbesserte Therapieerfolge der erektilen Dysfunktion mit PDE-Hemmern bei Männern mit starker Hypercholesterinämie beobachten, bei denen die erhöhten Cholesterinspiegel bereits dauerhaft mit Lipidsenkern behandelt werden.

Ähnlich gute Therapieerfolge werden überraschenderweise aber auch in solchen Fällen beobachtet, bei denen der Lipidsenker erst kurzfristig (z.B. nur wenige Tage) vor Gabe des PDE-Hemmers verabreicht wird. Dies ist überraschend und weist auf einen nicht vorhersehbaren synergistischen Effekt der erfindungsgemäßen Kombination hin, weil bei den so behandelten Patienten, die z.B. an Arteriosklerose leiden, aufgrund der kurzen Therapiedauer mit dem Lipidsenker überhaupt noch keine Änderung ihres Krankheitsbildes eingetreten sein kann.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die Wirkstoffbestandteile A und B des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates also zeitlich abgestuft verabreicht, vorzugsweise der Lipidsenker vorab, d.h. zeitlich vor Gabe des PDE-Hemmers. Dies kann dadurch geschehen, dass der Lipidsenker einfach kurz vor Gabe des PDE-Hemmer, d.h. mehrere Male über einige Tage verteilt oder aber auch nur einmal wenige Stunden zuvor, verabreicht wird, oder aber auch dadurch, dass der PDE-Hemmer in eine bereits bestehende Therapie mit einem Lipidsenker hinein verabreicht wird. Im letzteren Fall kann die Gabe des Lipidsenkers also auch vor und parallel zur Gabe des PDE-Hemmers fortgesetzt werden.

Ohne sich hierbei auf eine bestimmte Theorie festlegen zu wollen, lässt sich die Verbesserung der PDE-inhibitorischen Wirkung des PDE-Hemmers durch die gleichzeitige oder zeitlich abgestufte oder parallele Gabe von Lipidsenkern vermutlich dadurch erklären, dass die Lipidsenker die gestörte Endothel-Funktion durch Generierung von Stickstoffmonoxid (NO) verbessern (*Current Opinion in Lipidology*, 1997, Vol. 8, Seiten 362-368 und *Circulation* 1998, 97, Seiten 1129-1135). Stickstoffmonoxid als Neurotransmitter wiederum ist ein wichtiger physiologischer Faktor für die Ausbildung einer Erektion, da es zur Erhöhung des cGMP Spiegels und schließlich zur Relaxation des Corpus cavernosum führt (*International Journal of Impotence Research* 1999, 11, Seiten 123 - 132 und 159 - 165).

Gemäß der vorliegenden Erfindung kann der Lipidsenker ausgewählt sein der Gruppe von:

- HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren,
 - Squalen-Synthase-Inhibitoren,
 - Gallensäure-Absorptionshemmern (auch „Gallensäure-Anionenaustauscher“ oder „Bile acid sequestrants“ genannt),
- 5 • Fibrinsäure und ihren Derivaten,
- Nikotinsäure und ihren Analogen sowie
 - ω 3-Fettsäuren.

10 Für weitere Einzelheiten zu den zuvor genannten Lipidsenkern wird in diesem Zusammenhang verwiesen auf den Aufsatz von Gilbert R. Thompson & Rissitaza P. Naoumova „New prospects for lipid-lowering drugs“ in *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727, dessen gesamter Inhalt hiermit durch Bezugnahme ausdrücklich eingeschlossen ist.

15 Unter den zuvor genannten Lipidsenkern werden die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren erfindungsgemäß bevorzugt. Die Abkürzung „HMG-CoA“ steht hierbei für „3-Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A“.

20 Unter den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wiederum wird erfindungsgemäß insbesondere die Substanzklasse der Vastatine - der Einfachheit halber in der Literatur meist nur als „Statine“ bezeichnet - bevorzugt.

Unter den Statinen wiederum erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind

- Atorvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipitor® von Parke-Davis);
- Cerivastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipobay® oder Baycol® von Bayer);
- Fluvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lescol® von Novartis);
- Lovastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Mevacor® von Merck);
- 30 • Pravastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipostat® von Bristol-Myers Squibb);

- Simvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Zocor® von Merck);
- Itavastatin (auch „Nisvastatin“ genannt; NK-104; systematischer Name: [S-[R*,S*-(E)]]-7-[2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-chinolinyl]-3,5-dihydroxy-6-heptensäure);
- 5 • Dalvastatin;
- Mevastatin;
- Dihydrocompactin;
- Compactin; und
- 10 • (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure;

sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester und Tautomere, hierunter ganz besonders bevorzugt Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Itavastatin, Simvastatin und (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester und Tautomere.

Hierunter wiederum ganz besonders bevorzugt sind das Cerivastatin und das Atorvastatin sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester und Tautomere.

Für weitere Einzelheiten zu den zuvor genannten Statinen wird verwiesen auf die Abhandlungen in *Drugs of the Future* 1994, 19(6), Seiten 537 – 541 sowie 1995, 20(6), Seite 611 sowie 1996, 21(6), Seite 642, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme im vollen Umfang eingeschlossen ist.

Der Begriff „Salz“ im Sinne der vorliegenden Erfindung meint jeweils physiologisch unbedenkliche Salze der jeweiligen Verbindungen: Dies können z.B. können Salze mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein, insbesondere mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Malein-

säure oder Benzoesäure oder auch Mischsalze hiervon. Es kann sich aber auch um Salze mit üblichen Basen handeln, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin sowie Mischsalze hiervon.

Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Statin-Salze sind das Fluindostatin (das Mononatriumsalz des Fluvastatins); das Monokaliumsalz und das Calciumsalz des Itavastatins; sowie das Calciumsalz der (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methane-sulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure („ZD 4522“ oder „S 4522“ von den Firmen Shionogi bzw. AstraZeneca). Weitere Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Statinsalze sind die Mononatrium- und die Monokaliumsalze sowie die Calciumsalze des Cerivastatins, des Atorvastatins und des Pravastatins.

Weitere bevorzugte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind beschrieben in der EP-A-0 325 130 und in der EP-A-0-491 226, beide im Namen der Bayer AG, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Gegenstand der EP-A-0 325 130 sind substituierte Pyridine, und in der EP-A-0-491 226 sind substituierte Pyridyl-dihydroxyheptensäurederivate und ihre Salze beschrieben, hierunter insbesondere das erfindungsgemäß besonders bevorzugte Cerivastatin (Anspruch 6 der EP-A-0-491 226).

Erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt sind die in der WO-A-99/11263 genannten Statine, deren Offenbarung durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

Erfindungsgemäß gleichermaßen bevorzugt sind die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, welche in der Druckschrift *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 5, No. 2,

Seiten 437-444 (1997) genannt sind, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

5 Eine weitere Übersicht über HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ist in *Pharmazie in unserer Zeit*, 28. Jahrg., Nr. 3, Seiten 147-1152 (1999) enthalten.

10 Unter den zuvor genannten Gallensäureabsorptionshemmern („Bile acid sequestrants“) erfindungsgemäß bevorzugt sind Cholestyramin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Qestran® von Bristol-Myers Squibb) und Colestipol (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Colestid® von Pharmacia & Upjohn) (siehe auch *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727).

15 Unter den zuvor genannten Fibrinsäure-Derivaten erfindungsgemäß bevorzugt sind Ciprofibrat (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Modalim® von Sanofi Winthrop), Fenofibrat (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipantil® von Fournier), Gemfibrozil (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lopid® von Parke-Davis), Bezafibrat und Chlofibrat (siehe auch *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727).

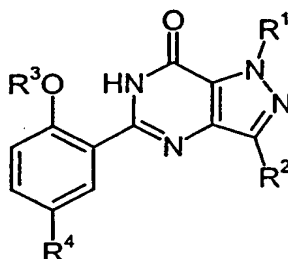
20 Unter den zuvor genannten Nikotinsäure-Analogen erfindungsgemäß bevorzugt ist Acipimox (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Olbetam® von Pharmacia & Upjohn) (siehe auch *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727).

25 Unter den zuvor genannten ω 3-Fettsäuren erfindungsgemäß bevorzugt ist Maxepa (vertrieben von Seven Seas) (siehe hierzu auch *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727).

30 Unter den Phosphodiesterase-Hemmern erfindungsgemäß bevorzugt sind insbesondere cGMP PDE-Inhibitoren. Hierunter wiederum bevorzugt sind insbesondere solche, die oral appliziert werden können und gleichzeitig auch eine gute Wirksamkeit nach oraler Gabe zeigen.

Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare und bevorzugte cGMP PDE-Inhibitoren sind insbesondere die in der EP-A-0 463 756, EP-A-0 526 004, WO-A-94/28902 sowie EP-B-0 702 555 beschriebenen Pyrazolopyrimidone, deren jeweiliger Inhalt

5 hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Es handelt sich hierbei insbesondere um Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel



worin

10

R^1 bedeutet: Wasserstoff; C_1 - C_3 -Alkyl; C_1 - C_3 -Perfluoralkyl; oder C_3 - C_5 -Cycloalkyl;

R^2 darstellt: Wasserstoff; C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit C_3 - C_6 -Cycloalkyl; C_1 - C_3 -Perfluoralkyl; oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl;

15

R^3 ist: C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit C_3 - C_6 -Cycloalkyl; C_1 - C_6 -Perfluoralkyl; C_3 - C_5 -Cycloalkyl; C_3 - C_6 -Alkenyl; oder C_3 - C_6 -Alkynyl;

20

R^4 bedeutet: C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, NR^5R^6 , CN, $CONR^5R^6$ oder CO_2R^7 ; C_2 - C_4 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit CN, $CONR^5R^6$ oder CO_2R^7 ; C_2 - C_4 -Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 ; (Hydroxy)- C_2 - C_4 -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 , (C_2 - C_3 -Alkoxy)- C_1 - C_2 -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH oder NR^5R^6 , CO_2R^7 ; Halogen; NR^5R^6 , $NHSO_2NR^5R^6$; $NHSO_2R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; oder Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl oder Triazolyl, von denen jedes gegebenenfalls substituiert ist mit Methyl;

25

R^5 und R^6 jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl darstellen; oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, 4-N(R^{11})-Piperazinyl- oder Imidazolyl-Gruppe bilden, wobei diese Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit Methyl oder OH;

R^7 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl ist;

R^8 C_1 - C_3 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 ; bedeutet;

R^9 und R^{10} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, 4- $N(R^{12})$ -Piperazinyl-Gruppe bilden, wobei diese Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, $NR^{13}R^{14}$ oder $CONR^{13}R^{14}$;

R^{11} Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl; (Hydroxy)- C_2 - C_3 -alkyl; oder C_1 - C_4 -Alkanoyl darstellt

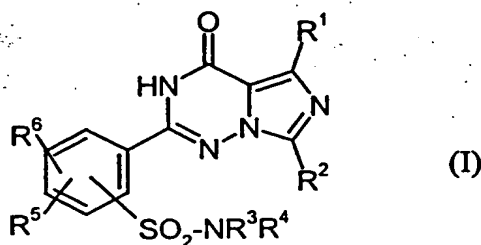
R^{12} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, (C_1 - C_3 -Alkoxy)- C_2 - C_6 -alkyl; (Hydroxy)- C_2 - C_6 -alkyl; ($R^{13}R^{14}N$)- C_2 - C_6 -Alkyl; ($R^{13}R^{14}NOC$)- C_1 - C_6 -Alkyl; $CONR^{13}R^{14}$; $CSNR^{13}R^{14}$, oder $C(NH)NR^{13}R^{14}$ ist; und

R^{13} und R^{14} jeweils unabhängig Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl; (C_1 - C_3 -Alkoxy)- C_2 - C_4 -alkyl; oder (Hydroxy)- C_2 - C_4 -alkyl bedeuten,

sowie ihre jeweiligen Salze, Hydrate, Alkoholate und Tautomere.

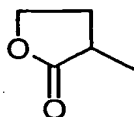
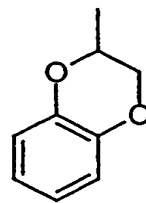
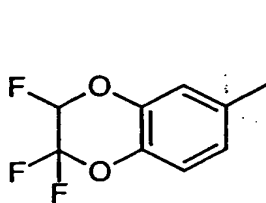
Hierunter erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind das 5-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-on (anderer Name: 5-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-on, auch als „Sildenafil“ bekannt) und dessen Salze, so z.B. insbesondere das Citratsalz, das im Handel unter der Bezeichnung ViagraTM erhältlich ist (siehe insbesondere Beispiel 12 und Verbindung 3 des Anspruchs 3 der EP-A-0 463 756 sowie Anspruch 6 der EP-B-0 702 555).

Als cGMP PDE-Inhibitor erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt sind die in der WO-A-99/24433 beschriebenen Verbindungen, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme im vollen Umfang eingeschlossen ist. Es handelt sich hierbei um 2-phenylsubstituierte Imidazotriazinone der allgemeinen Formel

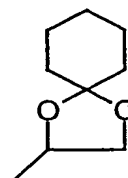


in welcher

- 5 R^1 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht;
- R^2 für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht;
- 10 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, oder
- für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist,
- 15 und die gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Benzyloxycarbonyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und/oder durch Reste der Formeln $-SO_3H$, $-(A)_n-NR^7R^8$, $-O-CO-NR^7R^8$, $-S(O)_n-R^9$, $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$,



und/oder



substituiert ist,

worin

5

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

A einen Rest CO oder SO₂ bedeutet,

10

R⁷, R^{7'}, R⁸ und R^{8'} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff bedeuten, oder

15

Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 5- bis 6-gliedrigen ungesättigten, partiell ungesättigten oder gesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(SO₂)_c-NR¹²R¹³ substituiert sind,

20

worin

c eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

10

R^7 , $R^{7'}$, R^8 und $R^{8'}$ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Halogen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{14}R^{15}$ substituiert ist,

15

20

worin

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

und

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

30

oder

R^7 und R^8 und/oder $R^{7'}$ und $R^{8'}$ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{16}$ enthalten kann,

worin

R^{16} Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl, einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R^9 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder die oben unter R^3/R^4 aufgeführte Alkylkette gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, partiell ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N, O oder einen Rest der Formel $-NR^{17}$ enthalten kann, substituiert ist,

worin

R¹⁷ Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

10 und wobei Aryl und der Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Nitro, Halogen, -SO₃H, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und/oder durch einen Rest der Formel -SO₂NR¹⁸R¹⁹ substituiert sind,

15

worin

R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

und/oder

R³ oder R⁴ für eine Gruppe der Formel -NR²⁰R²¹ steht,

25

worin

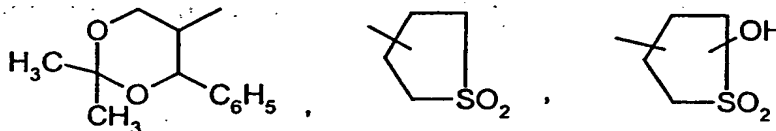
R²⁰ und R²¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁸ und R¹⁹ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

30

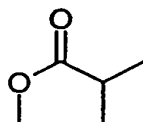
und/oder

R^3 oder R^4 für Adamantyl stehen, oder

für Reste der Formeln



oder



stehen,

5 oder für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für einen 5- bis 7-gliedrigen partiell ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus stehen, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N; O oder einen Rest der Formel $-NR^{22}$ enthalten kann,

10

worin

R^{22} die oben angegebene Bedeutung von R^{16} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder

15

Carboxyl, Formyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

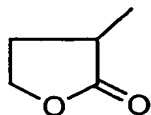
und wobei Cycloalkyl, Aryl und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, Triazolyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro und/oder durch Gruppen der Formeln $-SO_3H$, $-OR^{23}$, $(SO_2)_cNR^{24}R^{25}$, $-P(O)(OR^{26})(OR^{27})$ substituiert sind,

25

worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{23} einen Rest der Formel



bedeutet, oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carboxyl, Benzyloxy-carbonyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,

und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln $-CO-NR^{28}R^{29}$ oder $-CO-R^{30}$ substituiert ist,

worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O enthalten kann,

und

R^{30} Phenyl oder Adamantyl bedeutet,

5 R^{24} und R^{25} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind

10

und/oder Cycloalkyl, Aryl und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxyl, durch einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N
15 und/oder O oder durch Gruppen der Formel $-SO_2-R^{31}$, $P(O)(OR^{32})(OR^{33})$ oder $-NR^{34}R^{35}$ substituiert ist,

worin

20

R^{31} Wasserstoff bedeutet oder die oben angegebene Bedeutung von R^9 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{32} und R^{33} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

25

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

30

R^{34} und R^{35} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{36}$ enthalten kann,

5 worin

R^{36} Wasserstoff, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, ungesättigten oder gesättigten oder partiell ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N, O oder einen Rest der Formel $-NR^{37}$ enthalten kann,

15

worin

20

R^{37} Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, geradkettiges

25

oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formel $-(D)_fNR^{38}R^{39}$, $-CO-(CH_2)_g-O-CO-R^{40}$, $-CO-(CH_2)_h-OR^{41}$ oder $-P(O)(OR^{42})(OR^{43})$ substituiert ist,

30

worin

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeuten,

und

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D eine Gruppe der Formel -CO oder -SO₂ bedeutet,

R³⁸ und R³⁹ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben,

R⁴⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁴¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁴² und R⁴³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R³⁷ einen Rest der Formel -(CO)_i-E bedeutet,

worin

i eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

E Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

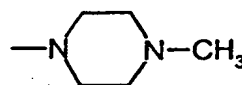
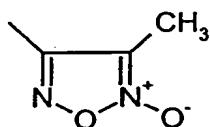
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Nitro, Halogen, $-SO_3H$, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch einen Rest der Formel $-SO_2-NR^{44}R^{45}$, substituiert sind,

worin

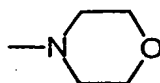
R^{44} und R^{45} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

E Reste der Formeln



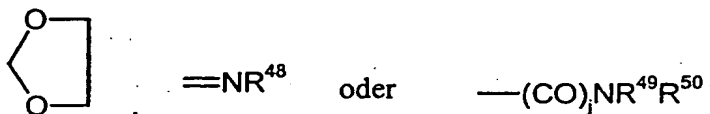
oder



bedeutet,

und der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl,

geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit bis jeweils zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro und Gruppen der Formeln $-P(O)(OR^{46})(OR^{47})$,



substituiert ist,

worin

R^{46} und R^{47} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{48} Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

j eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{14} und R^{15} haben,

und/oder der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-SO_3H$, $-NR^{51}R^{52}$ oder $P(O)OR^{53}OR^{54}$ substituiert ist,

worin

R^{51} und R^{52} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Carboxyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^{53} und R^{54} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben,

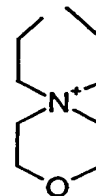
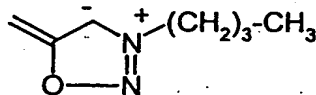
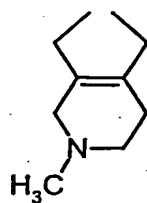
und/oder das Alkyl gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{51'}R^{52'}$ substituiert sein kann,

worin

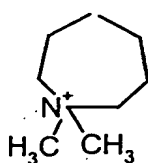
$R^{51'}$ und $R^{52'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{51} und R^{52} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und/oder der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls auch über eine N-Funktion verknüpft, substituiert ist, wobei die Ringsysteme ihrerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

oder R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln



oder



bilden,

5 R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

sowie ihre jeweiligen Salze, Hydrate, Alkoholate und Tautomere.

10 Unter den in der WO-A-99/24433 genannten Verbindungen erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind das 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on (Bsp. 19 der WO-A-99/24433) und seine Salze, so z.B. das Hydrochlorid (Bsp. 20 der WO-A-99/24433), insbesondere in der Form des Trihydrats (Bsp. 336 der WO-A-99/24433).

15 Weitere erfindungsgemäß bevorzugte PDE V-Inhibitoren sind (a) Zaprinast (*Am. J. Physiol.*, Vol. 264, Februar 1993, Seiten H419-H422; *The Journal of Urology*, Vol. 147, Seiten 1650-1655 (Juni 1992); *The New England Journal of Medicine*, Vol. 326(2), Seiten 90-94 (9. Januar 1992)); (b) Propentofyllin (JP-A-03/044324); und (c) Pentoxifyllin (*Postgraduate Medicine*, Vol. 93, No. 3, Impotence, 15. Februar 20 1993, Seiten 65-72; *J.A.G.S.*, 41, Seiten 363-366, 1993).

Weitere erfindungsgemäß bevorzugte PDE V-Inhibitoren sind in den folgenden Druckschriften offenbart, deren Inhalt im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist:

- 5-Substituierte Pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-one gemäß EP-A-0 201 188;
- Griseolsäurederivate gemäß EP-A-0 214 708 und EP-A-0 319 050;
- 2-Phenylpurinonderivate gemäß EP-A-0 293 063;
- Phenylpyridonderivate gemäß EP-A-0 347 027;
- Anellierte Pyrimidinderivate gemäß EP-A-0 347 146;
- Kondensierte Pyrimidinderivate gemäß EP-A-0 349 239;
- Pyrimidopyrimidinderivate gemäß EP-A-0 351 058;
- Purinverbindungen gemäß EP-A-0 352 960;
- Chinazolinderivate gemäß EP-A-0 371 731;
- Phenylpyrimidonderivate gemäß EP-A-0 395 328;
- Imidazochinoxalinonderivate oder ihre Azaanalogen gemäß EP-A-0 400 583;
- Phenylpyrimidonderivate gemäß EP-A-0 400 799;
- Phenylpyridonderivate gemäß EP-A-0 428 268;
- Pyrimidopyrimidinderivate gemäß EP-A-0 442 204;
- 4-Aminochinazolinderivate gemäß EP-A-0 579 496;
- 4,5-Dihydro-4-oxo-pyrrolo-[1,2-a]-chinoxalinderivate und ihre Azaanalogen gemäß EP-A-0 584 487;
- Polycyclische Guaninderivate gemäß WO-A-91/19717;
- Stickstoffhaltige Heterocyclen gemäß WO-A-93/07124;
- Polycyclische 2-Benzyl-Guaninderivate gemäß WO-A-94/19351;
- Chinazolinderivate gemäß US-A-4 060 615;
- 6-Heterocyclyl-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4-one gemäß US-A-5 294 612;
- Benzimidazole gemäß JP-A 5-222000;
- Cycloheptimidazol gemäß *European Journal of Pharmacology* 1994, 251, Seite 1;
- N-enthaltende Heterocyclen gemäß WO-A-94/22855.

Weitere erfindungsgemäß verwendbare und bevorzugte PDE-Inhibitoren sind:

- Tetracyclische Derivate gemäß WO-A-95/19978;

- Pyrazolopyrimidin-Derivate gemäß EP-A-0 636 626;
- 4-Aminopyrimidin-Derivate gemäß EP-A-0 640 599;
- Imidazochinazolin-Derivate gemäß EP-A-0 668 280;
- Chinazolinverbindungen gemäß EP-A-0 669 324;
- 5 • 4-Aminochinazolin-Derivate gemäß US-A-5 436 233.

Weitere erfindungsgemäß verwendbare und gleichermaßen bevorzugte PDE-Inhibitoren sind die Verbindungen gemäß EP-A-0 579 496; WO-A-93/07124; US-A-5 294 612 und WO-A-94/22855, deren Inhalt durch Bezugnahme hiermit eingeschlossen ist.

Beispiele für erfindungsgemäß besonders bevorzugte PDE-Hemmer aus den zuvor genannten Druckschriften sind die folgenden Verbindungen:

- 15 • 1,3-Dimethyl-5-benzylpyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-on (Herstellung gemäß EP-A-0 201 188, Beispiel 1);
- 2-(2-Propoxyphenyl)-6-purinon (Herstellung gemäß EP-A-0 293 063, Beispiel 1);
- 6-(2-Propoxyphenyl)-1,2-dihydro-2-oxopyridin-3-carboxamid (Herstellung gemäß EP-A-0 347 027, Beispiel 2);
- 20 • 2-(2-Propoxyphenyl)-pyrido-[2,3-d]-pyrimidin-4(3H)-on (Herstellung gemäß EP-A-0 347 146, Beispiel 1);
- 7-Methylthio-4-oxo-2-(2-propoxyphenyl)-3,4-dihydropyrimido-[4,5-d]-pyrimidin (Herstellung gemäß EP-A-0 351 058, Beispiel 1);
- 6-Hydroxy-2-(2-propoxyphenyl)-pyrimidin-4-carboxamid (Herstellung gemäß EP-A-0 395 328, Beispiel 15);
- 25 • 1-Ethyl-3-methylimidazo-[1,5-a]-chinoxalin-4(5H)-on (Herstellung gemäß EP-A-0 400 583);
- 4-Phenylmethylamino-6-chlor-2-(1-imidazolyl)-chinoxalin (Herstellung gemäß EP-A-0 579 496, Beispiel 5(c));

- 5-Ethyl-8-[3-(N-cyclohexyl-N-methylcarbamyl)-propyloxy]-4,5-dihydro-4-oxo-pyrido-[3,2-e]-pyrrolo-[1,2-a]-pyrazin (Herstellung gemäß EP-A-0 584 487, Beispiel 1);
- 5'-Methyl-3'-(phenylmethyl)-spiro-[cyclopentan-1,7'-(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-b]-purin]-4'(5'H)-on (Herstellung gemäß WO-A-91/19717, Beispiel 9A3);
- 1-[6-Chlor-4-(3,4-methyldioxybenzyl)-aminochinazolin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure (Herstellung gemäß WO-A-93/97124);
- (6aR,9aS)-2-(4-Trifluormethylphenyl)-methyl-5-methyl-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octa-hydrocyclopent-[4,5]-imidazo-[2,1-b]-purin-4-on (Herstellung gemäß WO-A-94/19351, Beispiel 14);
- 1-tert.-Butyl-3-phenylmethyl-6-(4-pyridyl)-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimid-4-on (Herstellung gemäß US-A-5 294 612, Beispiel 90);
- 1-Cyclopentyl-3-methyl-6-(4-pyridyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimid-4-on (Herstellung gemäß US-A-5 294 612, Beispiel 83);
- 2-Butyl-1-(2-chlorbenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazol (Herstellung gemäß JP-A-5-222000);
- 2-(4-Carboxypiperidino)-4-(3,4-methyldioxybenzyl)-amino-6-nitrochinazolin (Herstellung gemäß WO-A-94/22855, Beispiel II);
- 2-Phenyl-8-ethoxycycloheptimidazol (KT2-734);
- 1-[6-Chlor-4-(3,4-methyldioxybenzyl)-aminochinazolin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure (Herstellung gemäß WO-A-93/07124);
- (6aR,9aS)-2-(4-Trifluormethylphenyl)-methyl-5-methyl-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octa-hydrocyclopent-[4,5]-imidazo-[2,1-b]-purin-4-on (Herstellung gemäß WO-A-94/19351, Beispiel 14);
- 1-tert.-Butyl-3-phenylmethyl-6-(4-pyridyl)-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimid-4-on (Herstellung gemäß US-A-5 294 612, Beispiel 90);
- 1-Cyclopentyl-3-methyl-6-(4-pyridyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimid-4-on (Herstellung gemäß US-A-5 294 612, Beispiel 83);
- 2-(4-Carboxypiperidino)-4-(3,4-methyldioxybenzyl)-amino-6-nitro-chinazolin (Herstellung gemäß WO-A-94/22855, Beispiel II).

Weitere erfindungsgemäß verwendbare cGMP PDE-Inhibitoren sind die folgenden

Verbindungen:

- Pyrazolopyrimidin-Derivate gemäß EP-A-0 636 626;
- 4-Aminopyrimidin-Derivate gemäß EP-A-0 640 599;
- 5 • Imidazochinazolin-Derivate gemäß WO-A-95/06648;
- Anthranilsäure-Derivate gemäß WO-A-95/18097;
- 4-Aminochinazolin-Derivate gemäß US-A-5 436 233;
- Tetracyclische Derivate gemäß WO-A-95/19978;
- Imidazochinazolin-Derivate gemäß EP-A-0 668 280;
- 10 • Chinazolinverbindungen gemäß EP-A-0 669 324.

Weitere erfindungsgemäß bevorzugte PDE-Inhibitoren, insbesondere cGMP PDE-Inhibitoren, sind in den folgenden Druckschriften offenbart, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist:

- 15 • Chinolonderivate gemäß WO-A-98/53819;
- Pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-Derivate gemäß EP-A-911333;
- Pyrazolopyrimidone gemäß WO-A-98/49166;
- Verbindungen gemäß WO-A-96/16644;
- Bicyclische Heterocyclen gemäß WO-A-96/16657;
- 20 • Pyrazolopyrimidone gemäß WO-A-93/06104;
- Pyrazolopyrimidone gemäß WO-A-93/07149;
- Chinazoline gemäß WO-A-93/12093;
- Purinone gemäß WO-A-94/00453;
- Pyridopyrimidinone gemäß WO-A-94/05661;
- 25 • Verbindungen gemäß US-A-5 272 147 und US-A-5 250 534; und
- Chinazolinone gemäß WO-A-93/12095.

Weitere erfindungsgemäß bevorzugte PDE-Inhibitoren, insbesondere cGMP PDE-Inhibitoren, sind ausgewählt aus der Gruppe von:

- 30 • 4-(3-Chlor-4-methoxybenzyl)amino-1-(4-hydroxypiperidino)-6-phthalazincarbonitril und dessen Salzen, Tautomeren, Alkoholaten und Hydraten, insbesondere

4-(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-amino-1-(4-hydroxypiperidino)-6-phthalazincarbonitrilhydrochlorid;

- 1-[4-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chlor-2-chinazolyl]-4-piperidin-carbonsäure und dessen Salzen, Tautomeren, Alkoholaten und Hydraten, insbesondere dem Natriumsalz;
- 4-Brom-6-[3-(4-chlorphenyl)propoxy]-5-[(3-piperidinylmethyl)amino]-3(2H)-pyridazinon und dessen Salzen, Tautomeren, Alkoholaten und Hydraten, insbesondere 4-Brom-6-[3-(4-chlorphenyl)propoxy]-5-[(3-piperidinylmethyl)-amino]-3(2H)-pyridazinonhydrochlorid.

Weitere erfindungsgemäß bevorzugte PDE-Inhibitoren, insbesondere cGMP PDE-Inhibitoren, sind in den folgenden Druckschriften offenbart, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist:

- Carbazolderivate und deren Salze gemäß WO-A-99/21831 (Fujisawa);
- Dihydropyrazolopyrimidinonderivate gemäß WO-A-98/40384 (BAYER) und DE-A-197 09 877 (BAYER);
- Purin- und Pyrazolopyrimidinderivate gemäß DE-A-197 09 126 (BAYER);
- Isochinolinonderivate gemäß WO-A-98/38168 (Tanabe);
- substituierte Azaindolverbindungen gemäß JP-A-10120681 (Fujisawa);
- Indolizinverbindungen gemäß JP-A-10120680 (Fujisawa);
- (Amino-thieno-pyrimidiny)-heterocyclische Säurederivate gemäß DE-A-196 44 228 (Merck) und WO-A-98/17668 (Merck);
- 2-Amino-thiophen-3-carboxamidderivate gemäß DE-A-196 42 451 (Merck) und WO-A-98/16521 (Merck);
- Pyridocarbazolderivate gemäß WO-A-97/45427 (Mochida);
- Purinonderivate gemäß EP-A-771799 (BAYER);
- N-Benzyl-3-indenylacetamidderivate gemäß WO-A-99/31065 (Baverstock/Cell Pathways/Univ. Arizona State);
- Pyridocarbazolverbindungen gemäß WO-A-99/26946 (Mochida);
- Thienopyrimidinderivate gemäß DE-A-197 52 952 (Merck) und WO-A-99/28325 (Merck);

- Indolderivate gemäß WO-A-98/15530 (Fujisawa);
- Pyrazolopyridazinone gemäß WO-A-98/14448 (Kyorin);
- Phenylalkylthienopyrimidinderivate gemäß DE-A-196 32 423 (Merck) und WO-A-98/06722 (Merck);
- 5 • Verbindungen gemäß WO-A-96/21435 (Euroceltique);
- Dihydropyrazolopyrrole gemäß WO-A-95/19362 (Pfizer);
- Verbindungen gemäß WO-A-95/00516 (Euroceltique).

10 Außer den beiden zuvor genannten Wirkstoffkomponenten A und B kann das erfindungsgemäße Kombinationspräparat noch weitere beliebige Wirkstoffe enthalten, sofern diese nicht dem Indikationsgebiet zuwiderlaufen und nicht die Wirkung des PDE-Hemmers und des Lipidsenkers beeinträchtigen.

15 Diese weiteren, gegebenenfalls vorhandenen Wirkstoffe können - wie schon die Wirkstoffkomponenten A und B - entweder als echte Mischung zusammen mit A und/oder B vorliegen oder aber auch räumlich getrennt hiervon vorliegen. Ihre Verabreichung kann parallel oder gleichzeitig oder zeitlich abgestuft zu der/den Wirkstoffkomponente(n) A und/oder B erfolgen.

20 Zu den weiteren, gegebenenfalls vorhandenen Wirkstoffen des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates zählen beispielsweise:

- weitere, die Erektionsfähigkeit verbessernde Wirkstoffe, die nicht zu der Klasse der PDE-Hemmer gehören, so z.B.: α -adrenergische Antagonisten wie z.B. Yohimbin oder Vasomax[®] von der Firma Zonagen; oder auch solche Substanzen, wie sie in der WO-A-98/52569 genannt sind, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist; oder Prostaglandine-E1; oder Serotonin-Antagonisten;
- Wirkstoffe aus dem kardiovaskulären Indikationsbereich;
- Wirkstoffe aus dem ZNS- und cerebralen Indikationsbereich;
- 30 • Vitamine;
- Mineralstoffe;

• Spurenelemente.

Für die Applikation der beiden Wirkstoffkomponenten A und B (und der gegebenenfalls vorhandenen weiteren Wirkstoffe) kommen jeweils alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, perlingual, sublingual, nasal, transdermal, buccal, intravenös, rektal, inhalativ oder parenteral. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, sublingual oder nasal. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Des weiteren ist es möglich, die beiden Wirkstoffkomponenten A und B bei räumlicher getrennter bzw. zeitlich versetzter Verabreichung in unterschiedlicher Darreichungsform zu applizieren.

Die beiden Wirkstoffkomponenten A und B können - zusammen oder räumlich getrennt - jeweils in an sich bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei sollten die therapeutisch wirksamen Komponenten A und B jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der beiden Wirkstoffkomponenten A und B mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg, vorzugsweise von 0,001 mg/kg bis 20 mg/kg, insbesondere 0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht, besonders bevorzugt 0,001 mg/kg bis 5 mg/kg,

der jeweiligen Wirkstoffkomponente A oder B zur Erzielung wirksamer und sinnvoller Ergebnisse verabreicht.

- 5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den hier genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Kombinationspräparat, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen
- 10 Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss.

Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- 15 Die vorliegende Erfindung wird rein exemplarisch, aber keinesfalls beschränkend durch das folgende Ausführungsbeispiel veranschaulicht.

Beispiel

In einer placebokontrollierten Studie wurden zwölf adulte, männliche Kaninchen vom Tierstamm HsdHHL Watanables mit einem Körpergewicht von 3-5 kg, die zuchtbedingt unter Hypercholesterinämie und Arteriosklerose leiden, mit einem selektiven cGMP PDE-Hemmer behandelt (3 mg/kg, intravenös).

Die Tiere hatten freien Zugang zu Wasser und konnten 2 Stunden pro Tag Futter zu sich nehmen. Die Tiere wurden in einem 10/14-Stunden Tag-Nacht-Rhythmus gehalten (Licht an ab 8.00 Uhr), und die Umgebungstemperatur betrug 22 bis 24°C.

Als selektiver cGMP PDE-Hemmer wurde das 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on-hydrochlorid-trihydrat (Bsp. 336 der WO-A-99/24433) verwendet.

Für die intravenöse Injektion wurde der PDE-Inhibitor in physiologischer Kochsalzlösung (0,9 Vol.-%) gelöst.

Sechs der zwölf Kaninchen war 7 Tage lang vor der Behandlung mit dem PDE-Hemmer täglich, d.h. also 7 Tage aufeinanderfolgend, subkutan ein Lipidsenker, nämlich Cerivastatinnatrium (d.h. das Mononatriumsalz des Cerivastatins), verabreicht worden (1 mg/kg Körpergewicht, Cerivastatinnatrium gelöst in physiologischer Kochsalzlösung).

Den anderen sechs Kaninchen war stattdessen subkutan eine physiologische Kochsalzlösung verabreicht worden (Kontrolle).

Die sechs mit Cerivastatinnatrium vorbehandelten Kaninchen erhielten den PDE-Hemmer jeweils 1 Tag und 3 Tage nach Beendigung der 7-tägigen Cerivastatinnatriumvorbehandlung.

Die übrigen sechs, nicht mit Cerivastatinnatrium vorbehandelten Kaninchen erhielten den PDE-Hemmer 1 Tag nach Beendigung der 7tägigen subkutanen Gabe der Kochsalzlösung (Kontrolle).

- 5 Die Erektion wurde gewertet, indem die Länge des hervortretenden Penis mit einer Schieblehre gemessen wurde. Die Messung wurde jeweils 5, 10, 15, 30, 45, 60 und 120 Minuten nach Verabreichung des PDE-Hemmers durchgeführt. Die Tiere wurden dazu jedesmal aus dem Käfig geholt, am Nackenfell und den Hinterläufen festgehalten, auf den Rücken gedreht und vermessen. Unter Ruhebedingungen, d.h.
10 im nichterigierten Zustand, ist der Kaninchenpenis in der Schamregion nicht sichtbar und von der Penishaut vollständig bedeckt.

- Wie die beiliegende Fig. 2 veranschaulicht, zeigten die sechs mit dem Lipidsenker Cerivastatinnatrium vorbehandelten Kaninchen (obere und mittlere Kurven) nach
15 Gabe des PDE-Hemmers überraschenderweise eine deutlich stärkere Erektion als die sechs Kaninchen, welche nicht mit dem Lipidsenker vorbehandelt worden waren (untere Kurve).

- Ein Vergleich der oberen und mittleren Kurve der Fig. 2 zeigt auch, dass die Verbesserung der Erektionsfähigkeit in den vorbehandelten Tieren nach Aussetzen der
20 Behandlung mit dem Lipidsenker wieder abnahm. So war die Erektion 1 Tag nach Beendigung der Cerivastatinnatrium-Vorbehandlung noch stärker als bereits 3 Tage nach Beendigung der Cerivastatinnatrium-Vorbehandlung. Auch dies belegt, dass die überraschend eintretende Verbesserung der Wirkung des PDE-Hemmers ursächlich
25 auf den Lipidsenker zurückzuführen ist.

- Wie der Versuch zeigt, bringt bereits eine erst kurz vor Gabe der PDE-Hemmers einsetzende Vorbehandlung mit dem Lipidsenker völlig unerwartet eine Verstärkung der
durch den PDE-Hemmer ausgelösten Erektion mit sich. Die auf diese Weise verbesserte Wirkung des PDE-Hemmers ist insofern überraschend, weil angesichts des
30 kurzen Vorbehandlungsintervalls mit dem Lipidsenker überhaupt noch keine (signi-

fikante) Verbesserung der Hypercholesterinämie, geschweige denn der Arteriosklerose eingetreten war.

- 5 Ohne sich auf eine bestimmte Theorie festlegen zu wollen, lässt sich die synergistische Wirkung des PDE-Hemmers zusammen mit dem Lipidsenkers möglicherweise durch eine Verbesserung der Endothelfunktion erklären, wie dies in der allgemeinen Beschreibung bereits zuvor diskutiert worden ist. Dieser synergistische Effekt war für den Fachmann aber in keiner Weise vorhersehbar und muss daher als vollkommen überraschend gewertet werden.

10

Das Ausführungsbeispiel belegt somit eindrucksvoll die Verbesserung der PDE-inhibitorischen Wirkung des PDE-Hemmers durch den in Kombination hiermit verabreichten Lipidsenker.

15

Dem Fachmann werden aber noch zahlreiche weitere Ausführungsformen bei der Durchführung der vorliegenden Erfindung geläufig sein, ohne dass er damit den Rahmen der vorliegenden Erfindung verlässt.

Patentansprüche

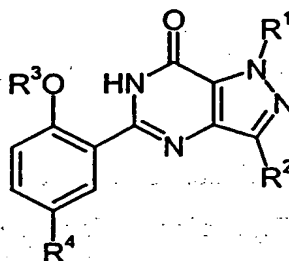
1. Kombinationspräparat, enthaltend als pharmazeutisch wirksame Bestandteile mindestens eine Wirkstoffkomponente A und mindestens eine Wirkstoffkomponente B, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkomponente A ein PDE-Inhibitor, vorzugsweise ein cGMP PDE-Inhibitor, und die Wirkstoffkomponente B ein Lipidsenker ist.
2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1 zur Behandlung der sexuellen Dysfunktion bei Männern oder Frauen.
3. Kombinationspräparat nach Anspruch 2 zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.
4. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die beiden Wirkstoffkomponenten A und B entweder gleichzeitig oder aber zeitlich abgestuft angewandt werden.
5. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkomponenten A und B als funktionelle Einheit vorliegen, insbesondere in Form einer Mischung, eines Gemisches oder eines Gemenges.
6. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkomponenten A und B (räumlich) getrennt voneinander vorliegen, insbesondere als „kit-of-parts“.
7. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker (Wirkstoffkomponente B) ausgewählt ist aus der Gruppe von (a) HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren; (b) Squalen-Synthase-Inhibitoren; (c) Gallensäure-Absorptionshemmern („Bile acid sequestrants“); (d) Fibrinsäure und ihren Derivaten; (e) Nikotinsäure und ihren Analogen; (f) ω 3-Fettsäuren.

8. Kombinationspräparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker (Wirkstoffkomponente B) ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ist und insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe der Statine, vorzugsweise aus der Gruppe von Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Itavastatin, Simvastatin und (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure, sowie deren jeweiligen Salzen, Hydraten, Alkoholaten, Estern und Tautomeren.

9. Kombinationspräparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker (Wirkstoffkomponente B) Atorvastatin oder dessen Salz, Hydrat, Alkoholat, Ester und Tautomeres ist.

10. Kombinationspräparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker (Wirkstoffkomponente B) Cerivastatin oder dessen Salz, Hydrat, Alkoholat, Ester und Tautomeres ist.

11. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der PDE-Hemmer (Wirkstoffkomponente A) ein cGMP PDE-Hemmer ist und insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe von Pyrazolopyrimidonen der folgenden allgemeinen Formel



worin

R¹ Wasserstoff; C₁-C₃-Alkyl; C₁-C₃-Perfluoralkyl; oder C₃-C₅-Cycloalkyl bedeutet;

R^2 Wasserstoff; C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit C_3 - C_6 -Cycloalkyl; C_1 - C_3 -Perfluoralkyl; oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl darstellt;

R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit C_3 - C_6 -Cycloalkyl; C_1 - C_6 -Perfluoralkyl, C_3 - C_5 -Cycloalkyl; C_3 - C_6 -Alkenyl; oder C_3 - C_6 -Alkynyl ist;

R^4 C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, NR^5R^6 , CN, $CONR^5R^6$ oder CO_2R^7 ; C_2 - C_4 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit CN, $CONR^5R^6$ oder CO_2R^7 ; C_2 - C_4 -Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 ; (Hydroxy)- C_2 - C_4 -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 , (C_2 - C_3 -Alkoxy)- C_1 - C_2 -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH oder NR^5R^6 , CO_2R^7 ; Halogen; NR^5R^6 , $NHSO_2NR^5R^6$; $NHSO_2R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; oder Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl oder Triazolyl, von denen jedes gegebenenfalls substituiert ist mit Methyl bedeutet;

R^5 und R^6 jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl darstellen; oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, 4-N(R^{11})-Piperazinyl- oder Imidazolyl-Gruppe bilden, wobei diese Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit Methyl oder OH;

R^7 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl ist;

R^8 C_1 - C_3 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 , bedeutet;

R^9 und R^{10} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, 4-N(R^{12})-Piperazinyl-Gruppe bilden, wobei diese Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, $NR^{13}R^{14}$ oder $CONR^{13}R^{14}$;

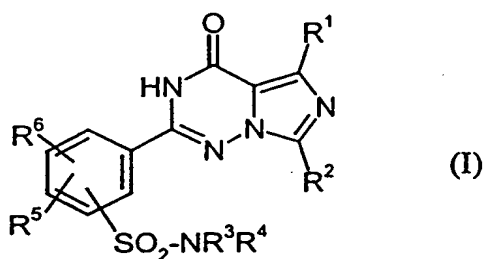
R^{11} Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl;
(Hydroxy)- C_2 - C_3 -alkyl; oder C_1 - C_4 -Alkanoyl darstellt;

R^{12} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, (C_1 - C_3 -Alkoxy)- C_2 - C_6 -alkyl; (Hydroxy)-
5 C_2 - C_6 -alkyl; ($R^{13}R^{14}N$)- C_2 - C_6 -Alkyl; ($R^{13}R^{14}NOC$)- C_1 - C_6 -Alkyl;
 $CONR^{13}R^{14}$; $CSNR^{13}R^{14}$, oder $C(NH)NR^{13}R^{14}$ ist; und

R^{13} und R^{14} jeweils unabhängig Wasserstoff; C_1 - C_4 -Alkyl; (C_1 - C_3 -Alkoxy)-
10 C_2 - C_4 -alkyl; oder (Hydroxy)- C_2 - C_4 -alkyl bedeuten,

sowie ihren jeweiligen Salzen, Hydraten, Alkoholaten und Tautomeren.

12. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekenn-
zeichnet, dass der PDE-Hemmer (Wirkstoffkomponente A) ein cGMP PDE-
15 Hemmer ist und insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe von 2-phenyl-
substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel



in welcher

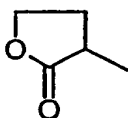
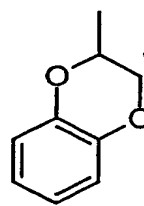
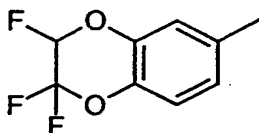
20 R^1 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen steht;

R^2 für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht;

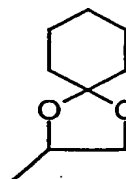
25

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, oder

für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, und die gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Benzyloxycarbonyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und/oder durch Reste der Formeln $-SO_3H$, $-(A)_a-NR^7R^8$, $-O-CO-NR^{7'}R^{8'}$, $-S(O)_b-R^9$, $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$,



und/oder



substituiert ist,

worin

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

A einen Rest CO oder SO_2 bedeutet,

R^7 , $R^{7'}$, R^8 und $R^{8'}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff bedeuten, oder

Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 5- bis 6-gliedrigen ungesättigten, partiell ungesättigten oder gesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(SO_2)_c-NR^{12}R^{13}$ substituiert sind,

worin

c eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R^7 , $R^{7'}$, R^8 und $R^{8'}$ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Halogen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{14}R^{15}$ substituiert ist,

worin

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

oder

R^7 und R^8 und/oder $R^{7'}$ und $R^{8'}$ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5-bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{16}$ enthalten kann,

worin

R^{16} Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl, einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R^9 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder die oben unter R^3/R^4 aufgeführte Alkylkette gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, partiell ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N; O oder einen Rest der Formel $-NR^{17}$ enthalten kann, substituiert ist,

worin

R^{17} Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und wobei Aryl und der Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Nitro, Halogen, $-SO_3H$, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und/oder durch einen Rest der Formel $-SO_2NR^{18}R^{19}$ substituiert sind,

worin

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder

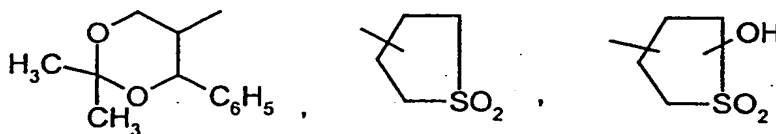
R^3 oder R^4 für eine Gruppe der Formel $-NR^{20}R^{21}$ steht,

worin

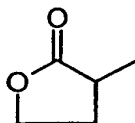
R^{20} und R^{21} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5 und/oder

R^3 oder R^4 für Adamantyl stehen, oder
für Reste der Formeln



oder



stehen,

10

oder für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für einen 5- bis 7-gliedrigen partiell ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus stehen, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N; O oder einen Rest der Formel $-NR^{22}$ enthalten kann,

15

worin

R^{22} die oben angegebene Bedeutung von R^{16} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder
20 Carboxyl, Formyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

und wobei Cycloalkyl, Aryl und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, Triazolyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, geradkettiges oder ver-

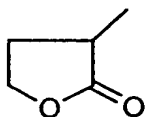
25

zweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro und/oder durch Gruppen der Formeln $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OR}^{23}$, $(\text{SO}_2)_e\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{26})(\text{OR}^{27})$ substituiert sind,

5 worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{23} einen Rest der Formel



bedeutet, oder

10

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carboxyl, Benzyloxy-carbonyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,

15

20

und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln $-\text{CO}-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ oder $-\text{CO}-\text{R}^{30}$ substituiert ist,

25

worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

30

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O enthalten kann,

5 und

R^{30} Phenyl oder Adamantyl bedeutet,

10 R^{24} und R^{25} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind

15 und/oder Cycloalkyl, Aryl und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxyl, durch einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder durch Gruppen der Formel $-SO_2-R^{31}$, $P(O)(OR^{32})(OR^{33})$ oder
20 $-NR^{34}R^{35}$ substituiert ist,

worin

25 R^{31} Wasserstoff bedeutet oder die oben angegebene Bedeutung von R^9 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{32} und R^{33} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

30 R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

R^{34} und R^{35} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{36}$ enthalten kann,

worin

R^{36} Wasserstoff, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, ungesättigten oder gesättigten oder partiell ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N, O oder einen Rest der Formel $-NR^{37}$ enthalten kann,

worin

R^{37} Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formel $-(D)_rNR^{38}R^{39}$, $-CO-(CH_2)_g-O-CO-R^{40}$, $-CO-(CH_2)_h-OR^{41}$ oder $-P(O)(OR^{42})(OR^{43})$ substituiert ist,

worin

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeuten,

und

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D eine Gruppe der Formel -CO oder -SO₂ bedeutet,

R³⁸ und R³⁹ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben,

R⁴⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁴¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁴² und R⁴³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R³⁷ einen Rest der Formel -(CO)_i-E bedeutet,

worin

i eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

E Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

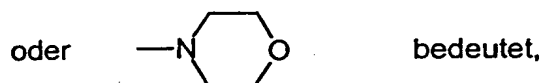
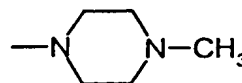
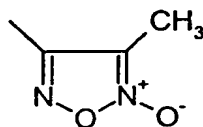
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-glied-
rigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen
aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die oben aufge-
führten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich
oder verschieden durch Nitro, Halogen, $-SO_3H$, geradkettiges
oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen,
Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch einen
Rest der Formel $-SO_2-NR^{44}R^{45}$, substituiert sind,

worin

R^{44} und R^{45} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19}
haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

E Reste der Formeln



und der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoff-
atom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich
oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy,
Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy-
carbonyl mit bis jeweils zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro und Gruppen
der Formeln $-P(O)(OR^{46})(OR^{47})$,



oder



substituiert ist,

worin

5

R^{46} und R^{47} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{48} Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

j eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

15

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{14} und R^{15} haben,

und/oder der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-SO_3H$, $-NR^{51}R^{52}$ oder $P(O)OR^{53}OR^{54}$ substituiert ist,

25

worin

30

R^{51} und R^{52} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Carboxyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^{53} und R^{54} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben,

5 und/oder das Alkyl gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{51'}R^{52'}$ substituiert sein kann,

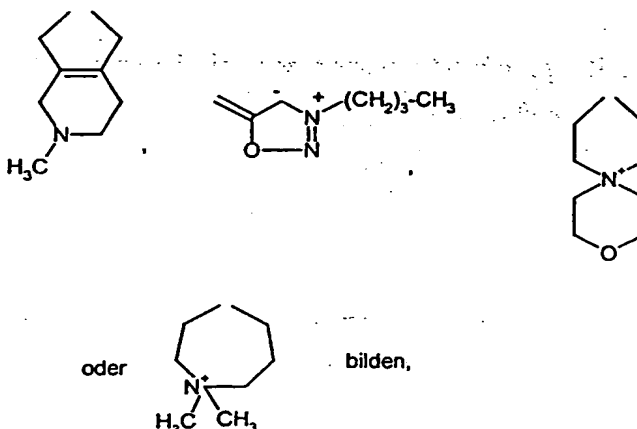
10 worin

$R^{51'}$ und $R^{52'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{51} und R^{52} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

15 und/oder der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls auch über eine N-Funktion verknüpft, substitu-
20 iert ist, wobei die Ringsysteme ihrerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

25 oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln



R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen.

sowie ihren jeweiligen Salzen, Hydraten, Alkoholaten und Tautomeren.

- 10 13. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der PDE-Hemmer (Wirkstoffkomponente A) ein cGMP PDE-Hemmer ist und insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe von (a) 5-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-on (Sildenafil) sowie dessen
- 15 Salzen, Hydraten, Alkoholaten und Tautomeren; und (b) 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]-triazin-4-on sowie dessen Salzen, Hydraten, Alkoholaten und Tautomeren.
- 20 14. Kombinationspräparat nach Anspruch 13, dadurch dass der PDE-Hemmer (Wirkstoffkomponente A) das 5-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-on-citrat (Sildenafilcitrat, ViagraTM) oder das 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-

piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on-hydrochlorid-trihydrat ist.

- 5 15. Verwendung von Lipidsenkern zur Steigerung der Wirksamkeit von PDE-Inhibitoren, insbesondere cGMP PDE-Inhibitoren.
16. Verwendung nach Anspruch 15 bei der Behandlung der sexuellen Dysfunktion bei Männern und Frauen, insbesondere bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion.
- 10 17. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker und der PDE-Inhibitor entweder gleichzeitig oder aber zeitlich abgestuft angewandt werden.
- 15 18. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker und der PDE-Hemmer als funktionelle Einheit vorliegen, insbesondere in Form einer Mischung, eines Gemisches oder eines Gemenges.
- 20 19. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker und der PDE-Hemmer (räumlich) getrennt voneinander vorliegen, insbesondere als „kit-of-parts“.
- 25 20. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker aus den in den Ansprüchen 7 bis 10 definierten Verbindungen ausgewählt ist.
- 30 21. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass der PDE-Hemmer aus den in den Ansprüchen 11 bis 14 definierten Verbindungen ausgewählt ist.

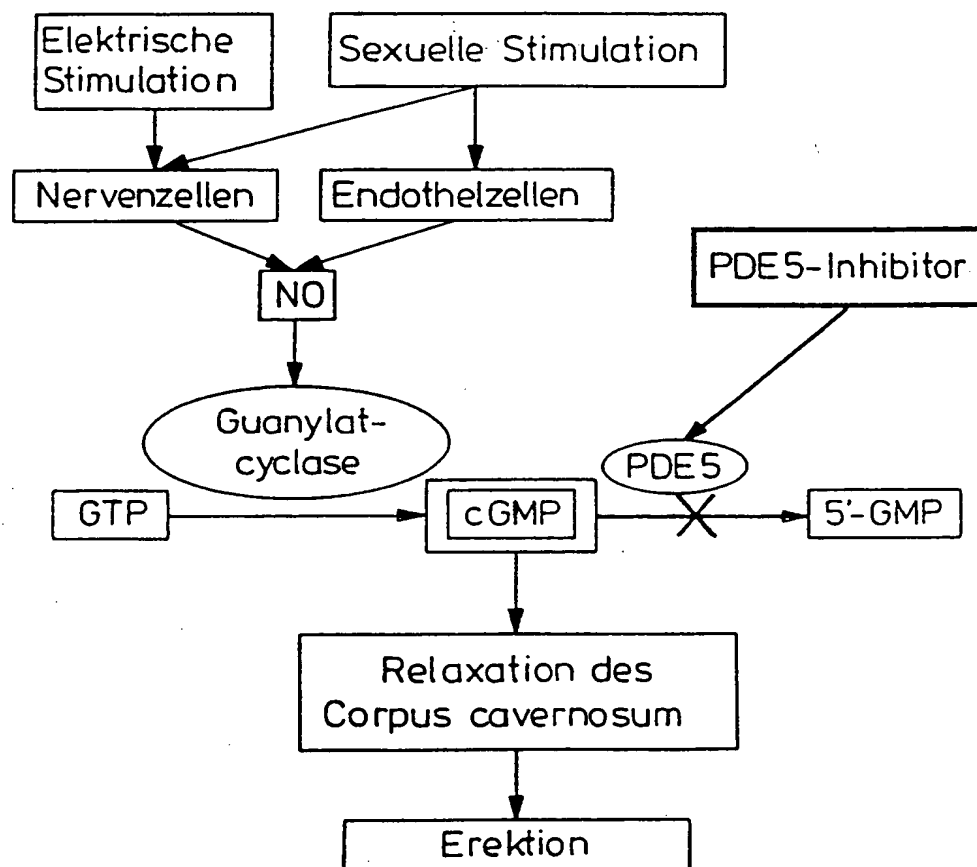
1. The first part of the report is a general introduction to the subject of the study.

2. The second part of the report is a detailed description of the methods used in the study.

3. The third part of the report is a discussion of the results of the study.

Fig.1

Wirkmechanismus von PDE V-Inhibitoren

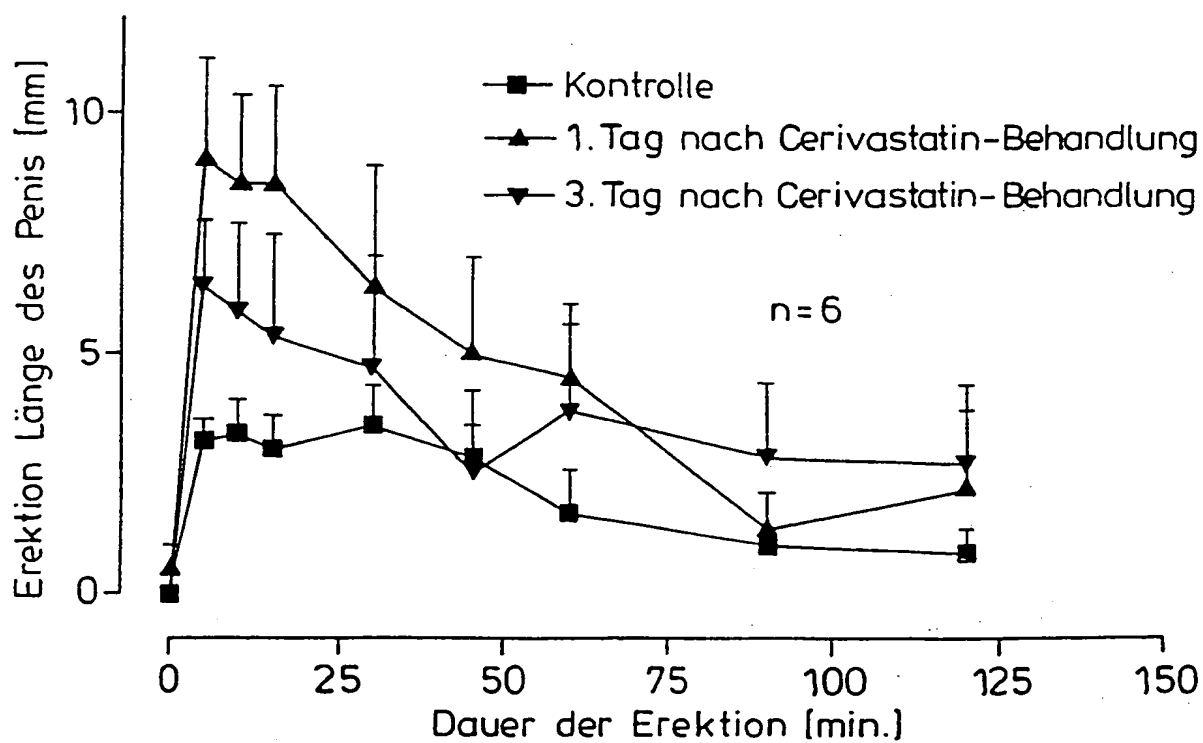


108

JC13 Rec'd PCT/PTO 13 MAR 2002

Fig. 2

Synergistische Verstärkung der cGMP PDE-inhibitorischen Wirkung



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 00/08836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/00 A61P15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 16644 A (PFIZER LIMITED ET AL) 6 June 1996 (1996-06-06) claims 1-7	1-21
A	M. D. CHEITLIN ET AL: "Use of Sildenafil (Viagra) in Patients With Cardiovascular Disease" CIRCULATION, vol. 99, no. 1, 12 January 1999 (1999-01-12), pages 168-177, XP002164513 page 173, left-hand column, paragraph D. -right-hand column, line 12 page 176, right-hand column -/-	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 Apr11 2001

Date of mailing of the international search report

25/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siatou, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 00/08836

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 28902 A (PFIZET LTD ET AL) 22 December 1994 (1994-12-22) cited in the application the whole document	1-21
A	EP 0 325 130 A (BAYER AG) 26 July 1989 (1989-07-26) cited in the application claims 1-3,10-15	1-21
A	WO 99 24433 A (BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application claims 1-11	1-21
A	WATANABE M ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ANTIVITY OF METHANESULFONAMIDE PYRIMIDINE-AND N-METHANESULFONYL PYRROLE-SUBSTITUTED 3,5-DIHYDROXY-6-HEPTENOATES, A NOVEL SERIES OF HMG-COA REDUCTASE INHIBITORS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY,GB,ELSEVIER SCIENCE LTD, vol. 5, no. 2, 1997, pages 437-444, XP000882043 ISSN: 0968-0896 cited in the application the whole document	1-21
A	BOOLELL M ET AL: "SILDENAFIL: AN ORALLY ACTIVE TYPE 5 CYCLIC GMP-SPECIFIC PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF PENILE ERECTILE DYSFUNCTION" INTERNATIONAL JOURNAL OF IMPOTENCE RESEARCH,STOCKTON, BASINGSTOKE,GB, vol. 8, no. 2, June 1996 (1996-06), pages 47-52, XP000938747 ISSN: 0955-9930 the whole document	1-21
A	LAUFS U ET AL: "UPREGULATION OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE BY HMG COA REDUCTASE INHIBITORS" CIRCULATION,US,AMERICAN HEART ASSOCIATION, DALLAS, TX, vol. 97, no. 12, 1998, pages 1129-1135, XP000870148 ISSN: 0009-7322 cited in the application the whole document	1-21

Continuation of Box I.2

Patent claims 1-21 relate to an excessively large number of possible products, of which only a small proportion is supported by the description as defined by PCT Art. 6 and/or can be considered as disclosed in the patent application as defined by PCT Art. 5. In the present case, the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such an extent that a meaningful search covering the entire scope of protection sought for appears to be impossible. For this reason, the search was directed towards those parts of the patent claims that appeared to be supported or disclosed as previously defined, namely those parts relating to the products containing at least one PDE inhibitor, as described in claims 11 and 12, and at least one lipid reducing agent as cited in the description in page 7, line 23 and page 10, line 25.

The applicant's attention is drawn to the fact that patent claims, or parts of patent claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective whether or not the patent claims are amended following receipt of the International Search Report (PCT Art. 19) or whether or not the applicant files new patent claims during any PCT Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter. Appl. No.

PCT/EP 00/08836

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9616644	A	06-06-1996	EP 0793486 A	10-09-1997
			FI 972205 A	23-05-1997
			JP 11343238 A	14-12-1999
			JP 2975990 B	10-11-1999
			JP 9512834 T	22-12-1997
WO 9428902	A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
			AU 676571 B	13-03-1997
			AU 6797394 A	03-01-1995
			CA 2163446 A,C	22-12-1994
			CN 1124926 A	19-06-1996
			CZ 9503242 A	17-07-1996
			DE 69408981 D	16-04-1998
			DE 69408981 T	02-07-1998
			DK 702555 T	06-04-1998
			EP 0702555 A	27-03-1996
			ES 2113656 T	01-05-1998
			FI 955911 A	08-12-1995
			GR 3026520 T	31-07-1998
			IL 109873 A	27-12-1998
			IL 121836 A	27-12-1998
			JP 11286444 A	19-10-1999
			JP 11263728 A	28-09-1999
			JP 2925034 B	26-07-1999
			JP 9503996 T	22-04-1997
			LV 12269 A	20-05-1999
			LV 12269 B	20-08-1999
			NO 954757 A	24-11-1995
			NO 20000702 A	24-11-1995
			NO 20000703 A	24-11-1995
			NZ 266463 A	24-03-1997
			PL 311948 A	18-03-1996
			RU 2130776 C	27-05-1999
			ZA 9404018 A	08-12-1995
EP 325130	A	26-07-1989	DE 3801406 A	27-07-1989
			AU 642127 B	14-10-1993
			AU 2861789 A	20-07-1989
			CN 1274719 A	29-11-2000
			CN 1034364 A,B	02-08-1989
			DD 283400 A	10-10-1990
			DK 23389 A	21-07-1989
			FI 890258 A,B,	21-07-1989
			HU 50776 A,B	28-03-1990
			JP 1216974 A	30-08-1989
			JP 2558344 B	27-11-1996
			KR 132432 B	17-04-1998
			NO 177005 B	27-03-1995
			NZ 227637 A	25-02-1993
			PT 89477 A,B	08-02-1990
			US 5006530 A	09-04-1991
			US 5169857 A	08-12-1992
			US 5401746 A	28-03-1995
			ZA 8900429 A	28-02-1990
WO 9924433	A	20-05-1999	DE 19750085 A	20-05-1999
			DE 19812462 A	30-09-1999
			DE 19840289 A	09-03-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08836

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924433 A		AU 1558799 A	31-05-1999
		BR 9812785 A	10-10-2000
		DE 19881732 D	24-08-2000
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EP 1049695 A	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A	23-08-2000
		LU 90561 A	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		PL 340400 A	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		ZA 9810297 A	20-05-1999

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/00 A61P15/10

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 16644 A (PFIZER LIMITED ET AL) 6. Juni 1996 (1996-06-06) Ansprüche 1-7	1-21
A	M. D. CHEITLIN ET AL: "Use of Sildenafil (Viagra) in Patients With Cardiovascular Disease" CIRCULATION, Bd. 99, Nr. 1, 12. Januar 1999 (1999-01-12), Seiten 168-177, XP002164513 Seite 173, linke Spalte, Absatz D. -rechte Spalte, Zeile 12 Seite 176, rechte Spalte -/-	1-21



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

A Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. April 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/04/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Siatou, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 28902 A (PFIZET LTD ET AL) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-21
A	EP 0 325 130 A (BAYER AG) 26. Juli 1989 (1989-07-26) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-3,10-15	1-21
A	WO 99 24433 A (BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-11	1-21
A	WATANABE M ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF METHANESULFONAMIDE PYRIMIDINE-AND N-METHANESULFONYL PYRROLE-SUBSTITUTED 3,5-DIHYDROXY-6-HEPTENOATES, A NOVEL SERIES OF HMG-COA REDUCTASE INHIBITORS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY,GB,ELSEVIER SCIENCE LTD, Bd. 5, Nr. 2, 1997, Seiten 437-444, XP000882043 ISSN: 0968-0896 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-21
A	BOOLELL M ET AL: "SILDENAFIL: AN ORALLY ACTIVE TYPE 5 CYCLIC GMP-SPECIFIC PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF PENILE ERECTILE DYSFUNCTION" INTERNATIONAL JOURNAL OF IMPOTENCE RESEARCH,STOCKTON, BASINGSTOKE,GB, Bd. 8, Nr. 2, Juni 1996 (1996-06), Seiten 47-52, XP000938747 ISSN: 0955-9930 das ganze Dokument	1-21
A	LAUFS U ET AL: "UPREGULATION OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE BY HMG COA REDUCTASE INHIBITORS" CIRCULATION,US,AMERICAN HEART ASSOCIATION, DALLAS, TX, Bd. 97, Nr. 12, 1998, Seiten 1129-1135, XP000870148 ISSN: 0009-7322 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-21

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-21 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Produkten, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Produkte enthaltend mindestens einen PDE-Inhibitor, wie in den Ansprüchen 11 und 12 beschrieben, und mindestens ein Lipidsenker, wie in der Beschreibung auf Seite 7, Zeile 23- Seite 10, Zeile 25 angegeben sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08836

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9616644 A	06-06-1996	EP 0793486 A	10-09-1997
		FI 972205 A	23-05-1997
		JP 11343238 A	14-12-1999
		JP 2975990 B	10-11-1999
		JP 9512834 T	22-12-1997
WO 9428902 A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
		AU 676571 B	13-03-1997
		AU 6797394 A	03-01-1995
		CA 2163446 A,C	22-12-1994
		CN 1124926 A	19-06-1996
		CZ 9503242 A	17-07-1996
		DE 69408981 D	16-04-1998
		DE 69408981 T	02-07-1998
		DK 702555 T	06-04-1998
		EP 0702555 A	27-03-1996
		ES 2113656 T	01-05-1998
		FI 955911 A	08-12-1995
		GR 3026520 T	31-07-1998
		IL 109873 A	27-12-1998
		IL 121836 A	27-12-1998
		JP 11286444 A	19-10-1999
		JP 11263728 A	28-09-1999
		JP 2925034 B	26-07-1999
		JP 9503996 T	22-04-1997
		LV 12269 A	20-05-1999
		LV 12269 B	20-08-1999
		NO 954757 A	24-11-1995
		NO 20000702 A	24-11-1995
		NO 20000703 A	24-11-1995
		NZ 266463 A	24-03-1997
		PL 311948 A	18-03-1996
		RU 2130776 C	27-05-1999
		ZA 9404018 A	08-12-1995
EP 325130 A	26-07-1989	DE 3801406 A	27-07-1989
		AU 642127 B	14-10-1993
		AU 2861789 A	20-07-1989
		CN 1274719 A	29-11-2000
		CN 1034364 A,B	02-08-1989
		DD 283400 A	10-10-1990
		DK 23389 A	21-07-1989
		FI 890258 A,B,	21-07-1989
		HU 50776 A,B	28-03-1990
		JP 1216974 A	30-08-1989
		JP 2558344 B	27-11-1996
		KR 132432 B	17-04-1998
		NO 177005 B	27-03-1995
		NZ 227637 A	25-02-1993
		PT 89477 A,B	08-02-1990
		US 5006530 A	09-04-1991
		US 5169857 A	08-12-1992
WO 9924433 A	20-05-1999	US 5401746 A	28-03-1995
		ZA 8900429 A	28-02-1990
		DE 19750085 A	20-05-1999
		DE 19812462 A	30-09-1999
		DE 19840289 A	09-03-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08836

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9924433 A		AU 1558799 A	31-05-1999
		BR 9812785 A	10-10-2000
		DE 19881732 D	24-08-2000
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EP 1049695 A	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A	23-08-2000
		LU 90561 A	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		PL 340400 A	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		ZA 9810297 A	20-05-1999

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/19357 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/00,
A61P 15/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08836

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. September 2000 (11.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 44 161.8 15. September 1999 (15.09.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BISCHOFF, Er-
win [DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wuppertal (DE).
BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113
Wuppertal (DE). GIULIANO, François [FR/FR]; 28, rue
Pasteur, F-92210 Saint Cloud (FR).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 27. September 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINATION PREPARATION FOR THE TREATMENT OF SEXUAL DYSFUNCTION

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARAT ZUR BEHANDLUNG VON SEXUELLER DYSFUNKTION

(57) Abstract: Disclosed is a combination preparation for the treatment of sexual dysfunction in men or women containing at least one active ingredient A and one active ingredient B as pharmaceutically active ingredients, whereby the active ingredient A is a PDE inhibitor, preferably a cGMP PDE inhibitor and the active ingredient B a lipid-reducing agent. Both the active ingredients A and B can be administered simultaneously or at alternate intervals, that is, as a functional unit or separated from each other.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Kombinationspräparat zur Behandlung der sexuellen Dysfunktion bei Männern oder Frauen beschrieben, das als pharmazeutisch wirksame Bestandteile mindestens eine Wirkstoffkomponente A und mindestens eine Wirkstoffkomponente B enthält, wobei die Wirkstoffkomponente A ein PDE-Inhibitor, vorzugsweise ein cGMP PDE-Inhibitor, und die Wirkstoffkomponente B ein Lipidsenker ist. Die beiden Wirkstoffkomponenten A und B können entweder gleichzeitig oder aber zeitlich abgestuft angewandt werden, d.h. funktionelle Einheit oder getrennt voneinander vorliegen.

WO 01/19357 A3



10

11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Patent Application No

PC 00/08836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/00 A61P15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 16644 A (PFIZER LIMITED ET AL) 6 June 1996 (1996-06-06) claims 1-7	1-21
A	M. D. CHEITLIN ET AL: "Use of Sildenafil (Viagra) in Patients With Cardiovascular Disease" CIRCULATION, vol. 99, no. 1, 12 January 1999 (1999-01-12), pages 168-177, XP002164513 page 173, left-hand column, paragraph D. -right-hand column, line 12 page 176, right-hand column	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 April 2001

Date of mailing of the international search report

25/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siatou, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 00/08836

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 28902 A (PFIZET LTD ET AL) 22 December 1994 (1994-12-22) cited in the application the whole document	1-21
A	EP 0 325 130 A (BAYER AG) 26 July 1989 (1989-07-26) cited in the application claims 1-3,10-15	1-21
A	WO 99 24433 A (BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application claims 1-11	1-21
A	WATANABE M ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ANTIVITY OF METHANESULFONAMIDE PYRIMIDINE-AND N-METHANESULFONYL PYRROLE-SUBSTITUTED 3,5-DIHYDROXY-6-HEPTENOATES, A NOVEL SERIES OF HMG-COA REDUCTASE INHIBITORS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY,GB,ELSEVIER SCIENCE LTD, vol. 5, no. 2, 1997, pages 437-444, XP000882043 ISSN: 0968-0896 cited in the application the whole document	1-21
A	BOOLELL M ET AL: "SILDENAFIL: AN ORALLY ACTIVE TYPE 5 CYCLIC GMP-SPECIFIC PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF PENILE ERECTILE DYSFUNCTION" INTERNATIONAL JOURNAL OF IMPOTENCE RESEARCH,STOCKTON, BASINGSTOKE,GB, vol. 8, no. 2, June 1996 (1996-06), pages 47-52, XP000938747 ISSN: 0955-9930 the whole document	1-21
A	LAUFS U ET AL: "UPREGULATION OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE BY HMG COA REDUCTASE INHIBITORS" CIRCULATION,US,AMERICAN HEART ASSOCIATION, DALLAS, TX, vol. 97, no. 12, 1998, pages 1129-1135, XP000870148 ISSN: 0009-7322 cited in the application the whole document	1-21

Continuation of Box I.2

Patent claims 1-21 relate to an excessively large number of possible products, of which only a small proportion is supported by the description as defined by PCT Art. 6 and/or can be considered as disclosed in the patent application as defined by PCT Art. 5. In the present case, the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such an extent that a meaningful search covering the entire scope of protection sought for appears to be impossible. For this reason, the search was directed towards those parts of the patent claims that appeared to be supported or disclosed as previously defined, namely those parts relating to the products containing at least one PDE inhibitor, as described in claims 11 and 12, and at least one lipid reducing agent as cited in the description in page 7, line 23 and page 10, line 25.

The applicant's attention is drawn to the fact that patent claims, or parts of patent claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective whether or not the patent claims are amended following receipt of the International Search Report (PCT Art. 19) or whether or not the applicant files new patent claims during any PCT Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. No.

PCT/EP 00/08836

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9616644 A	06-06-1996	EP 0793486 A	10-09-1997
		FI 972205 A	23-05-1997
		JP 11343238 A	14-12-1999
		JP 2975990 B	10-11-1999
		JP 9512834 T	22-12-1997
WO 9428902 A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
		AU 676571 B	13-03-1997
		AU 6797394 A	03-01-1995
		CA 2163446 A,C	22-12-1994
		CN 1124926 A	19-06-1996
		CZ 9503242 A	17-07-1996
		DE 69408981 D	16-04-1998
		DE 69408981 T	02-07-1998
		DK 702555 T	06-04-1998
		EP 0702555 A	27-03-1996
		ES 2113656 T	01-05-1998
		FI 955911 A	08-12-1995
		GR 3026520 T	31-07-1998
		IL 109873 A	27-12-1998
		IL 121836 A	27-12-1998
		JP 11286444 A	19-10-1999
		JP 11263728 A	28-09-1999
		JP 2925034 B	26-07-1999
		JP 9503996 T	22-04-1997
		LV 12269 A	20-05-1999
		LV 12269 B	20-08-1999
		NO 954757 A	24-11-1995
		NO 20000702 A	24-11-1995
		NO 20000703 A	24-11-1995
		NZ 266463 A	24-03-1997
		PL 311948 A	18-03-1996
		RU 2130776 C	27-05-1999
		ZA 9404018 A	08-12-1995
EP 325130 A	26-07-1989	DE 3801406 A	27-07-1989
		AU 642127 B	14-10-1993
		AU 2861789 A	20-07-1989
		CN 1274719 A	29-11-2000
		CN 1034364 A,B	02-08-1989
		DD 283400 A	10-10-1990
		DK 23389 A	21-07-1989
		FI 890258 A,B,	21-07-1989
		HU 50776 A,B	28-03-1990
		JP 1216974 A	30-08-1989
		JP 2558344 B	27-11-1996
		KR 132432 B	17-04-1998
		NO 177005 B	27-03-1995
		NZ 227637 A	25-02-1993
		PT 89477 A,B	08-02-1990
		US 5006530 A	09-04-1991
		US 5169857 A	08-12-1992
		US 5401746 A	28-03-1995
		ZA 8900429 A	28-02-1990
WO 9924433 A	20-05-1999	DE 19750085 A	20-05-1999
		DE 19812462 A	30-09-1999
		DE 19840289 A	09-03-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 00/08836

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924433 A		AU 1558799 A	31-05-1999
		BR 9812785 A	10-10-2000
		DE 19881732 D	24-08-2000
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EP 1049695 A	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A	23-08-2000
		LU 90561 A	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		PL 340400 A	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		ZA 9810297 A	20-05-1999

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 28902 A (PFIZET LTD ET AL) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-21
A	EP 0 325 130 A (BAYER AG) 26. Juli 1989 (1989-07-26) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-3,10-15 ---	1-21
A	WO 99 24433 A (BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-11 ---	1-21
A	WATANABE M ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ANTIVITY OF METHANESULFONAMIDE PYRIMIDINE-AND N-METHANESULFONYL PYRROLE-SUBSTITUTED 3,5-DIHYDROXY-6-HEPTENOATES, A NOVEL SERIES OF HMG-COA REDUCTASE INHIBITORS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY,GB,ELSEVIER SCIENCE LTD, Bd. 5, Nr. 2, 1997, Seiten 437-444, XP000882043 ISSN: 0968-0896 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-21
A	BOOLELL M ET AL: "SILDENAFIL: AN ORALLY ACTIVE TYPE 5 CYCLIC GMP-SPECIFIC PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF PENILE ERECTILE DYSFUNCTION" INTERNATIONAL JOURNAL OF IMPOTENCE RESEARCH,STOCKTON, BASINGSTOKE,GB, Bd. 8, Nr. 2, Juni 1996 (1996-06), Seiten 47-52, XP000938747 ISSN: 0955-9930 das ganze Dokument ---	1-21
A	LAUFS U ET AL: "UPREGULATION OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE BY HMG COA REDUCTASE INHIBITORS" CIRCULATION,US,AMERICAN HEART ASSOCIATION, DALLAS, TX, Bd. 97, Nr. 12, 1998, Seiten 1129-1135, XP000870148 ISSN: 0009-7322 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-21

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-21 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Produkten, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Produkte enthaltend mindestens einen PDE-Inhibitor, wie in den Ansprüchen 11 und 12 beschrieben, und mindestens ein Lipidsenker, wie in der Beschreibung auf Seite 7, Zeile 23- Seite 10, Zeile 25 angegeben sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08836

Im Recherch nbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(r) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9616644 A	06-06-1996	EP 0793486 A	10-09-1997
		FI 972205 A	23-05-1997
		JP 11343238 A	14-12-1999
		JP 2975990 B	10-11-1999
		JP 9512834 T	22-12-1997
WO 9428902 A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
		AU 676571 B	13-03-1997
		AU 6797394 A	03-01-1995
		CA 2163446 A,C	22-12-1994
		CN 1124926 A	19-06-1996
		CZ 9503242 A	17-07-1996
		DE 69408981 D	16-04-1998
		DE 69408981 T	02-07-1998
		DK 702555 T	06-04-1998
		EP 0702555 A	27-03-1996
		ES 2113656 T	01-05-1998
		FI 955911 A	08-12-1995
		GR 3026520 T	31-07-1998
		IL 109873 A	27-12-1998
		IL 121836 A	27-12-1998
		JP 11286444 A	19-10-1999
		JP 11263728 A	28-09-1999
		JP 2925034 B	26-07-1999
		JP 9503996 T	22-04-1997
		LV 12269 A	20-05-1999
		LV 12269 B	20-08-1999
		NO 954757 A	24-11-1995
		NO 20000702 A	24-11-1995
		NO 20000703 A	24-11-1995
		NZ 266463 A	24-03-1997
		PL 311948 A	18-03-1996
		RU 2130776 C	27-05-1999
		ZA 9404018 A	08-12-1995
EP 325130 A	26-07-1989	DE 3801406 A	27-07-1989
		AU 642127 B	14-10-1993
		AU 2861789 A	20-07-1989
		CN 1274719 A	29-11-2000
		CN 1034364 A,B	02-08-1989
		DD 283400 A	10-10-1990
		DK 23389 A	21-07-1989
		FI 890258 A,B,	21-07-1989
		HU 50776 A,B	28-03-1990
		JP 1216974 A	30-08-1989
		JP 2558344 B	27-11-1996
		KR 132432 B	17-04-1998
		NO 177005 B	27-03-1995
		NZ 227637 A	25-02-1993
		PT 89477 A,B	08-02-1990
		US 5006530 A	09-04-1991
		US 5169857 A	08-12-1992
		US 5401746 A	28-03-1995
		ZA 8900429 A	28-02-1990
WO 9924433 A	20-05-1999	DE 19750085 A	20-05-1999
		DE 19812462 A	30-09-1999
		DE 19840289 A	09-03-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die der Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC 00/08836

Im Recherch nbericht angeführtes Pat ntdokument	Datum der V röffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9924433 A		AU 1558799 A	31-05-1999
		BR 9812785 A	10-10-2000
		DE 19881732 D	24-08-2000
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EP 1049695 A	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A	23-08-2000
		LU 90561 A	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		PL 340400 A	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		ZA 9810297 A	20-05-1999

Neue Kombination zur Behandlung von sexueller Dysfunktion

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der sexuellen Dysfunktion bei Männern und Frauen.

5

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein neues Kombinationspräparat zur Behandlung der sexuellen Dysfunktion bei Männern und Frauen, insbesondere der erektilen Dysfunktion. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch eine neue Kombinationstherapie bei der Behandlung der sexuellen Dysfunktion bei

10

Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Lipidsenkern zur Verstärkung der Wirkung von Phosphodiesterase-Hemmern (im folgenden synonym auch als „Phosphodiesterase-Inhibitoren“, „PDE-Hemmer“ oder „PDE-Inhibitoren“ bezeichnet) bei der Behandlung der sexuellen Dysfunktion.

15

Aus dem Stand der Technik ist bekannt, dass Phosphodiesterase-Inhibitoren - insbesondere solche vom Subtyp V, welche synonym auch als „cGMP PDE-Inhibitoren“ bezeichnet werden - sich für die Behandlung der sexuellen Dysfunktion eignen, und zwar insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (siehe z.B. *Molecular Pharmacology*, 1999, 56, Seiten 124 – 130; *Am. J. Physiol.*, Vol. 264, Februar 1993, Seiten H419-H422; *The Journal of Urology*, Vol. 147, Seiten 1650-1655 (Juni 1992); *The New England Journal of Medicine*, Vol. 326(2), Seiten 90-94 (9. Januar 1992); *International Journal of Impotence Research*, 4, Suppl. 2, Seite 11 (1992); *Drugs, News and Perspectives*, 6(3), Seiten 150-156 (April 1993); *Physiological Reviews* 75, Seiten 191-236 (1995); *Int. J. of Impotence* 9, Seiten 17-26 (1997) und *TIPS Reviews*, Vol. 11, Seiten 150-155 (April 1990)).

20

25

30

Zur Nomenklatur der PDE-Inhibitoren wird auf Beavo und Reifsnyder in *Trends in Pharmacol. Sci.* 1990, 11, Seiten 150-155 und auf den Artikel *TIPS Reviews*, Vol. 11, Seiten 150-155 (April 1990) verwiesen.

Der Grund für die Wirksamkeit von PDE-Hemmern, insbesondere cGMP PDE-Hemmern (PDE V-Hemmern), bei der Behandlung der sexuellen, vorzugsweise erektilen Dysfunktion liegt darin, dass der durch sexuelle Stimulation vom Körper generierte Neurotransmitter Stickstoffmonoxid NO die Guanylatcyclase aktiviert, die ihrerseits GTP zu cGMP umwandelt, welches dann seinerseits eine Relaxation des Corpus cavernosum bewirken kann, ohne dass das für die Relaxation des Corpus cavernosum verantwortliche cGMP vom Enzym Phosphodiesterase V (PDE V) zum 5'GMP hydrolysiert wird, weil die Aktivität des Enzyms PDE V durch den entsprechenden Inhibitor gehemmt wird. Dieser Mechanismus ist in der beiliegenden Fig. 1 veranschaulicht.

Man hat aber nun festgestellt, dass eine Therapie der erektilen Dysfunktion mit PDE-Inhibitoren, insbesondere cGMP PDE-Inhibitoren, bei einigen Patienten nicht oder nur bedingt anspricht. Bei dieser Patientengruppe handelt es sich insbesondere um Patienten mit gestörter Endothelfunktion und/oder Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. Hyperlipidämie (z.B. Hypercholesterinämie), Arteriosklerose, Diabetes (insbesondere vom Typ Diabetes mellitus), aber auch um starke Raucher und ältere Patienten. Bei diesen Patienten beobachtet man bei der Therapierung der erektilen Dysfunktion mit den üblichen Dosen nur einen deutlichen verminderten Effekt im Vergleich zu anderen Patientengruppen, bei denen zwar eine erektile Dysfunktion therapiert wird, die aber nicht an den zuvor genannten Stoffwechselerkrankungen leiden.

Nun leidet aber gerade die zuvor genannte Patientengruppe mit gestörter Endothelfunktion und/oder den zuvor genannten Stoffwechselerkrankungen überdurchschnittlich häufig an sexueller Dysfunktion, insbesondere erektiler Dysfunktion, wodurch die herkömmliche Behandlung dieser Dysfunktion mit PDE-Hemmern erschwert wird. Bei diesen Problempatienten müssen - im Vergleich zu anderen Patientengruppen mit erektiler Dysfunktion, jedoch ohne die zuvor genannten Stoffwechselerkrankungen - deutlich höhere Dosen an PDE-Inhibitoren verabreicht werden, um

einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Dies bringt aber - neben Kostengesichtspunkten - auch den wesentlichen Nachteil mit sich, dass auch die mit der PDE-Inhibitor-Therapie einhergehenden Nebenwirkungen um den Faktor der Höherdosierung zunehmen. Zu diesen Nebenwirkungen zählen beispielsweise eine Beeinträchtigung des Sehvermögens, insbesondere gestörtes Farbsehen und Farbempfinden, Kopfschmerzen sowie Muskelschmerzen. Es besteht auch die Möglichkeit von Nebenwirkungen auf das Herzkreislaufsystem z.B. eine Senkung des Blutdruckes.

Die Anmelderin hat nun überraschenderweise herausgefunden, dass die Wirkung von PDE-Inhibitoren, insbesondere PDE V-Inhibitoren, bei der Therapie der sexuellen, vorzugsweise erektilen Dysfunktion - insbesondere bei den zuvor genannten Problempatienten-Gruppen - verstärkt werden kann, wenn in Kombination zu den PDE-Inhibitoren ein Lipidsenker verabreicht wird. Auf diese Weise können die zuvor geschilderten Nachteile, die bei der herkömmlichen Behandlung der erektilen Dysfunktion nur mit PDE-Inhibitoren allein insbesondere bei den zuvor erwähnten Problempatienten auftreten, vermieden werden.

Somit betrifft die vorliegende Erfindung eine Kombinationspräparat, enthaltend

- als Wirkstoffkomponente A mindestens einen PDE-Inhibitor, vorzugsweise PDE V-Inhibitor (cGMP PDE-Inhibitor); und
- als Wirkstoffkomponente B mindestens einen Lipidsenker.

Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat ist insbesondere für die Therapie der sexuellen Dysfunktion geeignet, d.h. die Therapie der erektilen Dysfunktion bei Männern oder der sexuellen Dysfunktion bei Frauen.

Gleichzeitig kann mit dem erfindungsgemäßen Kombinationspräparat auch eine gestörte Endothelfunktion (z.B. bei älteren Patienten oder starken Rauchern) und/oder eine Stoffwechselerkrankung mittherapiert werden, so z.B. Hyperlipidämie (z.B. Hypercholesterinämie), Arteriosklerose oder Diabetes (insbesondere vom Typ Diabetes mellitus).

Der Begriff „Kombinationspräparat“, wie er im Sinne der vorliegenden Erfindung verwendet wird, bedeutet, dass die beiden Wirkstoffkomponenten A und B entweder gleichzeitig oder aber auch zeitlich abgestuft (d.h. also getrennt voneinander) angewandt werden können.

Somit umfasst der Begriff „Kombinationspräparat“ erfindungsgemäß die Bestandteile A und B entweder in einer funktionellen Einheit, d.h. als echte Kombination (z.B. als Mischung, Gemisch oder Gemenge), oder aber auch (räumlich) getrennt nebeneinander, d.h. als sogenanntes „kit-of-parts“.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch die Verwendung von Lipidsenkern zur Steigerung der Wirksamkeit von PDE-Inhibitoren (insbesondere PDE V-Inhibitoren) bei der Therapie der sexuellen Dysfunktion, insbesondere der erektilen Dysfunktion.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch eine Kombinationstherapie für die sexuelle Dysfunktion, insbesondere für die erektile Dysfunktion, mit einem Kombinationspräparat, das mindestens einen PDE-Inhibitor (insbesondere einen PDE V-Inhibitor) und mindestens einen Lipidsenkern umfasst.

Gleichzeitig kann durch die erfindungsgemäße Kombinationstherapie auch eine gestörte Endothelfunktion (z.B. bei älteren Patienten oder starken Rauchern) und/oder eine Stoffwechselerkrankung mittherapiert werden, so z.B. Hyperlipidämie (z.B. Hypercholesterinämie), Arteriosklerose oder Diabetes (insbesondere vom Typ Diabetes mellitus).

Durch die erfindungsgemäße Kombination von PDE-Hemmer und Lipidsenker - d.h. also mit anderen Worten durch die erfindungsgemäße Kombinationstherapie der sexuellen Dysfunktion mit einer Kombination von PDE-Hemmer und Lipidsenker - lassen sich die für die Therapie erforderlichen Dosen an PDE-Hemmern bei den oben

genannten Problempatienten wieder auf übliche Dosen zurückführen, wie sie auch bei anderen Patienten, welche zwar an erektiler Dysfunktion, aber nicht an gestörter Endothelfunktion oder einer Stoffwechselerkrankung leiden, verabreicht werden. Aber auch bei Patienten ohne spezifische Stoffwechselstörung, die aber (z.B. altersbedingt) an erektiler Dysfunktion leiden, kann erfindungsgemäß die zur Therapie der erektilen Dysfunktion verabreichte Dosis an PDE-Hemmer durch die kombinierte Lipidsenkergabe reduziert werden.

Wie zuvor erwähnt, kann die erfindungsgemäße Kombination so verabreicht werden, d.h. die erfindungsgemäße Kombinationstherapie dadurch erfolgen, dass die Wirkstoffkomponenten A und B gleichzeitig verabreicht werden. Dabei können in die Wirkstoffkomponenten A und B, wie zuvor geschildert, entweder in einer funktionellen Einheit (d.h. als echte Kombination wie z.B. als Mischung, Gemisch oder Menge) oder aber auch (räumlich) getrennt nebeneinander (d.h. als sogenanntes „kit“ oder „kit-of-parts“) vorliegen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die Wirkstoffkomponenten A und B getrennt voneinander verabreicht, und zwar insbesondere zeitlich abgestuft.

Dies kann beispielsweise dadurch geschehen, dass einige Tage (z.B. etwa 1 Woche oder auch nur 1-4 Tage) vor Verabreichung des PDE-Hemmers bereits eine tägliche Dosis des Lipidsenkers verabreicht wird.

Auch besteht die Möglichkeit, den PDE-Hemmer in eine bereits bestehende Lipidsenker-Therapie hinein zu verabreichen. So lassen sich beispielsweise gemäß der vorliegenden Erfindung verbesserte Therapieerfolge der erektilen Dysfunktion mit PDE-Hemmern bei Männern mit starker Hypercholesterinämie beobachten, bei denen die erhöhten Cholesterinspiegel bereits dauerhaft mit Lipidsenkern behandelt werden.

Ähnlich gute Therapieerfolge werden überraschenderweise aber auch in solchen Fällen beobachtet, bei denen der Lipidsenker erst kurzfristig (z.B. nur wenige Tage) vor Gabe des PDE-Hemmers verabreicht wird. Dies ist überraschend und weist auf einen nicht vorhersehbaren synergistischen Effekt der erfindungsgemäßen Kombination hin, weil bei den so behandelten Patienten, die z.B. an Arteriosklerose leiden, aufgrund der kurzen Therapiedauer mit dem Lipidsenker überhaupt noch keine Änderung ihres Krankheitsbildes eingetreten sein kann.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die Wirkstoffbestandteile A und B des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates also zeitlich abgestuft verabreicht, vorzugsweise der Lipidsenker vorab, d.h. zeitlich vor Gabe des PDE-Hemmers. Dies kann dadurch geschehen, dass der Lipidsenker einfach kurz vor Gabe des PDE-Hemmer, d.h. mehrere Male über einige Tage verteilt oder aber auch nur einmal wenige Stunden zuvor, verabreicht wird, oder aber auch dadurch, dass der PDE-Hemmer in eine bereits bestehende Therapie mit einem Lipidsenker hinein verabreicht wird. Im letzteren Fall kann die Gabe des Lipidsenkers also auch vor und parallel zur Gabe des PDE-Hemmers fortgesetzt werden.

Ohne sich hierbei auf eine bestimmte Theorie festlegen zu wollen, lässt sich die Verbesserung der PDE-inhibitorischen Wirkung des PDE-Hemmers durch die gleichzeitige oder zeitlich abgestufte oder parallele Gabe von Lipidsenkern vermutlich dadurch erklären, dass die Lipidsenker die gestörte Endothel-Funktion durch Generierung von Stickstoffmonoxid (NO) verbessern (*Current Opinion in Lipidology*, 1997, Vol. 8, Seiten 362-368 und *Circulation* 1998, 97, Seiten 1129-1135). Stickstoffmonoxid als Neurotransmitter wiederum ist ein wichtiger physiologischer Faktor für die Ausbildung einer Erektion, da es zur Erhöhung des cGMP Spiegels und schließlich zur Relaxation des Corpus cavernosum führt (*International Journal of Impotence Research* 1999, 11, Seiten 123 – 132 und 159 - 165).

Gemäß der vorliegenden Erfindung kann der Lipidsenker ausgewählt sein der Gruppe von:

- HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren,
- Squalen-Synthase-Inhibitoren,
- Gallensäure-Absorptionshemmern (auch „Gallensäure-Anionenaustauscher“ oder „Bile acid sequestrants“ genannt),
- 5 • Fibrinsäure und ihren Derivaten,
- Nikotinsäure und ihren Analogen sowie
- ω 3-Fettsäuren.

10 Für weitere Einzelheiten zu den zuvor genannten Lipidsenkern wird in diesem Zusammenhang verwiesen auf den Aufsatz von Gilbert R. Thompson & Rissitaza P. Naoumova „New prospects for lipid-lowering drugs“ in *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727, dessen gesamter Inhalt hiermit durch Bezugnahme ausdrücklich eingeschlossen ist.

15 Unter den zuvor genannten Lipidsenkern werden die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren erfindungsgemäß bevorzugt. Die Abkürzung „HMG-CoA“ steht hierbei für „3-Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A“.

20 Unter den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wiederum wird erfindungsgemäß insbesondere die Substanzklasse der Vastatine - der Einfachheit halber in der Literatur meist nur als „Statine“ bezeichnet - bevorzugt.

Unter den Statinen wiederum erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind

- 25 • Atorvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipitor[®] von Parke-Davis);
- Cerivastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipobay[®] oder Baycol[®] von Bayer);
- Fluvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lescol[®] von Novartis);
- Lovastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Mevacor[®] von Merck);
- 30 • Pravastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipostat[®] von Bristol-Myers Squibb);

- Simvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Zocor® von Merck);
- Itavastatin (auch „Nisvastatin“ genannt; NK-104; systematischer Name: [S-[R*,S*-(E)]]-7-[2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-chinolinyl]-3,5-dihydroxy-6-heptensäure);
- 5 • Dalvastatin;
- Mevastatin;
- Dihydrocompactin;
- Compactin; und
- (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure;

10 sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester und Tautomere,

hierunter ganz besonders bevorzugt Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Itavastatin, Simvastatin und (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester und Tautomere.

Hierunter wiederum ganz besonders bevorzugt sind das Cerivastatin und das Atorvastatin sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester und Tautomere.

20 Für weitere Einzelheiten zu den zuvor genannten Statinen wird verwiesen auf die Abhandlungen in *Drugs of the Future* 1994, 19(6), Seiten 537 – 541 sowie 1995, 20(6), Seite 611 sowie 1996, 21(6), Seite 642, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme im vollen Umfang eingeschlossen ist.

25 Der Begriff „Salz“ im Sinne der vorliegenden Erfindung meint jeweils physiologisch unbedenkliche Salze der jeweiligen Verbindungen: Dies können z.B. können Salze mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein, insbesondere mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Malein-

säure oder Benzoesäure oder auch Mischsalze hiervon. Es kann sich aber auch um Salze mit üblichen Basen handeln, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin sowie Mischsalze hiervon.

Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Statin-Salze sind das Fluindostatin (das Mononatriumsalz des Fluvastatins); das Monokaliumsalz und das Calciumsalz des Itavastatins; sowie das Calciumsalz der (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methane-sulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure („ZD 4522“ oder „S 4522“ von den Firmen Shionogi bzw. AstraZeneca). Weitere Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Statinsalze sind die Mononatrium- und die Monokaliumsalze sowie die Calciumsalze des Cerivastatins, des Atorvastatins und des Pravastatins.

Weitere bevorzugte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind beschrieben in der EP-A-0 325 130 und in der EP-A-0-491 226, beide im Namen der Bayer AG, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Gegenstand der EP-A-0 325 130 sind substituierte Pyridine, und in der EP-A-0-491 226 sind substituierte Pyridyl-dihydroxyheptensäurederivate und ihre Salze beschrieben, hierunter insbesondere das erfindungsgemäß besonders bevorzugte Cerivastatin (Anspruch 6 der EP-A-0-491 226).

Erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt sind die in der WO-A-99/11263 genannten Statine, deren Offenbarung durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

Erfindungsgemäß gleichermaßen bevorzugt sind die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, welche in der Druckschrift *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 5, No. 2,

Seiten 437-444 (1997) genannt sind, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

5 Eine weitere Übersicht über HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ist in *Pharmazie in unserer Zeit*, 28. Jahrg., Nr. 3, Seiten 147-1152 (1999) enthalten.

Unter den zuvor genannten Gallensäureabsorptionshemmern („Bile acid sequestrants“) erfindungsgemäß bevorzugt sind Cholestyramin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Qestrin[®] von Bristol-Myers Squibb) und Colestipol (im Handel
10 erhältlich unter der Bezeichnung Colestid[®] von Pharmacia & Upjohn) (siehe auch *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727).

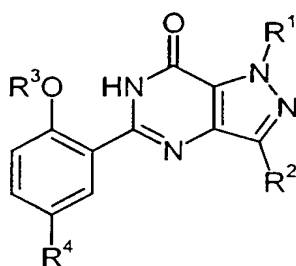
Unter den zuvor genannten Fibrinsäure-Derivaten erfindungsgemäß bevorzugt sind Ciprofibrat (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Modalim[®] von Sanofi
15 Winthrop), Fenofibrat (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipantil[®] von Fournier), Gemfibrozil (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lopid[®] von Parke-Davis), Bezafibrat und Chlofibrat (siehe auch *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727).

20 Unter den zuvor genannten Nikotinsäure-Analogen erfindungsgemäß bevorzugt ist Acipimox (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Olbetam[®] von Pharmacia & Upjohn) (siehe auch *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727).

25 Unter den zuvor genannten ω 3-Fettsäuren erfindungsgemäß bevorzugt ist Maxepa (vertrieben von Seven Seas) (siehe hierzu auch *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1998), 7(5), Seiten 715 – 727).

Unter den Phosphodiesterase-Hemmern erfindungsgemäß bevorzugt sind insbesondere cGMP PDE-Inhibitoren. Hierunter wiederum bevorzugt sind insbesondere
30 solche, die oral appliziert werden können und gleichzeitig auch eine gute Wirksamkeit nach oraler Gabe zeigen.

Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare und bevorzugte cGMP PDE-Inhibitoren sind insbesondere die in der EP-A-0 463 756, EP-A-0 526 004, WO-A-94/28902 sowie EP-B-0 702 555 beschriebenen Pyrazolopyrimidone, deren jeweiliger Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Es handelt sich hierbei insbesondere um Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel



worin

R^1 bedeutet: Wasserstoff; C_1 - C_3 -Alkyl; C_1 - C_3 -Perfluoralkyl; oder C_3 - C_5 -Cycloalkyl;
 R^2 darstellt: Wasserstoff; C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit C_3 - C_6 -Cycloalkyl; C_1 - C_3 -Perfluoralkyl; oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl;

R^3 ist: C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit C_3 - C_6 -Cycloalkyl; C_1 - C_6 -Perfluoralkyl; C_3 - C_5 -Cycloalkyl; C_3 - C_6 -Alkenyl; oder C_3 - C_6 -Alkynyl;

R^4 bedeutet: C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, NR^5R^6 , CN, $CONR^5R^6$ oder CO_2R^7 ; C_2 - C_4 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit CN, $CONR^5R^6$ oder CO_2R^7 ; C_2 - C_4 -Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 ; (Hydroxy)- C_2 - C_4 -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 , (C_2 - C_3 -Alkoxy)- C_1 - C_2 -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH oder NR^5R^6 , CO_2R^7 ; Halogen; NR^5R^6 , $NHSO_2NR^5R^6$, $NHSO_2R^8$, $SO_2NR^9R^{10}$; oder Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl oder Triazolyl, von denen jedes gegebenenfalls substituiert ist mit Methyl;

R^5 und R^6 jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl darstellen; oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, 4- $N(R^{11})$ -Piperazinyl- oder Imidazolyl-Gruppe bilden, wobei diese Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit Methyl oder OH;

R⁷ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl ist;

R⁸ C₁-C₃-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR⁵R⁶, bedeutet;

R⁹ und R¹⁰ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, 4-N(R¹²)-Piperazinyl-Gruppe bilden, wobei diese Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, NR¹³R¹⁴ oder CONR¹³R¹⁴;

R¹¹ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl; (Hydroxy)-C₂-C₃-alkyl; oder C₁-C₄-Alkanoyl darstellt

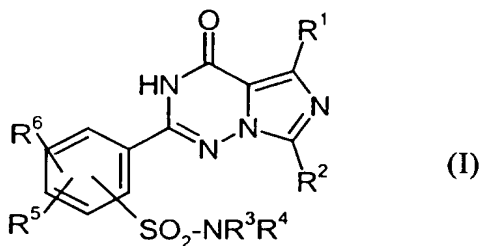
R¹² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, (C₁-C₃-Alkoxy)-C₂-C₆-alkyl; (Hydroxy)-C₂-C₆-alkyl; (R¹³R¹⁴N)-C₂-C₆-Alkyl; (R¹³R¹⁴NOC)-C₁-C₆-Alkyl; CONR¹³R¹⁴; CSNR¹³R¹⁴, oder C(NH)NR¹³R¹⁴ ist; und

R¹³ und R¹⁴ jeweils unabhängig Wasserstoff; C₁-C₄-Alkyl; (C₁-C₃-Alkoxy)-C₂-C₄-alkyl; oder (Hydroxy)-C₂-C₄-alkyl bedeuten,

sowie ihre jeweiligen Salze, Hydrate, Alkoholate und Tautomere.

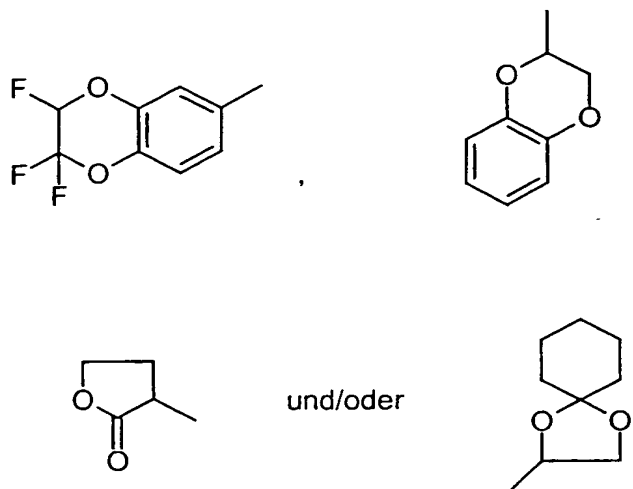
Hierunter erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind das 5-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-on (anderer Name: 5-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-on, auch als „Sildenafil“ bekannt) und dessen Salze, so z.B. insbesondere das Citratsalz, das im Handel unter der Bezeichnung ViagraTM erhältlich ist (siehe insbesondere Beispiel 12 und Verbindung 3 des Anspruchs 3 der EP-A-0 463 756 sowie Anspruch 6 der EP-B-0 702 555).

Als cGMP PDE-Inhibitor erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt sind die in der WO-A-99/24433 beschriebenen Verbindungen, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme im vollen Umfang eingeschlossen ist. Es handelt sich hierbei um 2-phenylsubstituierte Imidazotriazinone der allgemeinen Formel



in welcher

- 5 R^1 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht;
- R^2 für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht;
- 10 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, oder
- 15 für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, und die gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Benzyloxycarbonyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und/oder durch Reste der Formeln $-SO_3H$, $-(A)_a-NR^7R^8$, $-O-CO-NR^7R^8$, $-S(O)_6-R^9$, $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$,



substituiert ist,

worin

5

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

A einen Rest CO oder SO₂ bedeutet,

10

R⁷, R^{7'}, R⁸ und R^{8'} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff bedeuten, oder

15

Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 5- bis 6-gliedrigen ungesättigten, partiell ungesättigten oder gesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(SO₂)_c-NR¹²R¹³ substituiert sind,

20

worin

c eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5 R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

10

R^7 , $R^{7'}$, R^8 und R^8 geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Halogen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{14}R^{15}$ substituiert ist,

15

20

worin

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

und

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

30

oder

R^7 und R^8 und/oder $R^{7'}$ und $R^{8'}$ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{16}$ enthalten kann,

5

worin

R^{16} Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl, einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert ist, oder

10

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

15

R^9 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder die oben unter R^3/R^4 aufgeführte Alkylkette gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, partiell ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N; O oder einen Rest der Formel $-NR^{17}$ enthalten kann, substituiert ist,

25

30

worin

R¹⁷ Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

10 und wobei Aryl und der Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Nitro, Halogen, -SO₃H, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und/oder durch einen Rest der Formel -SO₂NR¹⁸R¹⁹ substituiert sind,

15 worin

R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20 und/oder

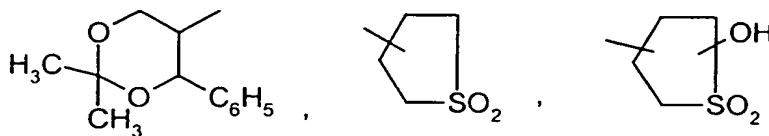
R³ oder R⁴ für eine Gruppe der Formel -NR²⁰R²¹ steht,

25 worin

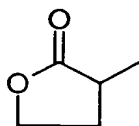
R²⁰ und R²¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁸ und R¹⁹ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

30 und/oder

R^3 oder R^4 für Adamantyl stehen, oder
für Reste der Formeln



oder



stehen,

5 oder für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für einen 5- bis 7-gliedrigen partiell ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus stehen, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N; O oder einen Rest der Formel $-NR^{22}$ enthalten kann,

10

worin

R^{22} die oben angegebene Bedeutung von R^{16} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder

15

Carboxyl, Formyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

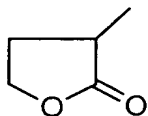
und wobei Cycloalkyl, Aryl und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, Triazolyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro und/oder durch Gruppen der Formeln $-SO_3H$, $-OR^{23}$, $(SO_2)_cNR^{24}R^{25}$, $-P(O)(OR^{26})(OR^{27})$ substituiert sind,

25

worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{23} einen Rest der Formel



bedeutet, oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carboxyl, Benzyloxy-carbonyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,

und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln $-CO-NR^{28}R^{29}$ oder $-CO-R^{30}$ substituiert ist,

worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O enthalten kann,

und

R^{30} Phenyl oder Adamantyl bedeutet,

5 R^{24} und R^{25} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind

10

und/oder Cycloalkyl, Aryl und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxyl, durch einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder durch Gruppen der Formel $-SO_2-R^{31}$, $P(O)(OR^{32})(OR^{33})$ oder $-NR^{34}R^{35}$ substituiert ist,

15

worin

20 R^{31} Wasserstoff bedeutet oder die oben angegebene Bedeutung von R^9 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{32} und R^{33} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

25

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

30

R^{34} und R^{35} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{36}$ enthalten kann,

5 worin

R^{36} Wasserstoff, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, ungesättigten oder gesättigten oder partiell ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N, O oder einen Rest der Formel $-NR^{37}$ enthalten kann,

15

worin

20

R^{37} Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formel $-(D)_fNR^{38}R^{39}$, $-CO-(CH_2)_g-O-CO-R^{40}$, $-CO-(CH_2)_h-OR^{41}$ oder $-P(O)(OR^{42})(OR^{43})$ substituiert ist,

25

30

worin

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeuten,

5

und

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10

D eine Gruppe der Formel -CO oder -SO₂ bedeutet,

R³⁸ und R³⁹ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben,

15

R⁴⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁴¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R⁴² und R⁴³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

oder

R³⁷ einen Rest der Formel -(CO)_i-E bedeutet,

worin

30

i eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

E Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

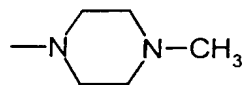
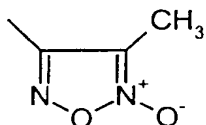
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Nitro, Halogen, $-\text{SO}_3\text{H}$, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch einen Rest der Formel $-\text{SO}_2-\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$, substituiert sind,

worin

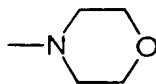
R^{44} und R^{45} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

E Reste der Formeln



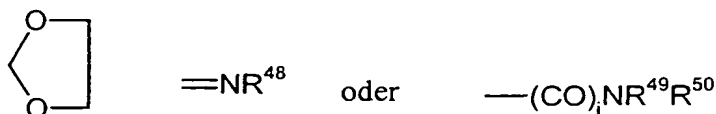
oder



bedeutet,

und der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl,

geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit bis jeweils zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro und Gruppen der Formeln $-P(O)(OR^{46})(OR^{47})$,



5 substituiert ist,

worin

10 R^{46} und R^{47} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{48} Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 j eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

20 R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{14} und R^{15} haben,

25 und/oder der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-SO_3H$, $-NR^{51}R^{52}$ oder $P(O)OR^{53}OR^{54}$ substituiert ist,

30

worin

R^{51} und R^{52} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Carboxyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit
5 jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^{53} und R^{54} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben,

10 und/oder das Alkyl gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{51'}R^{52'}$ substituiert sein kann,

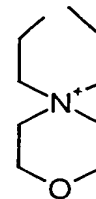
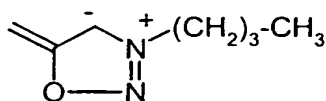
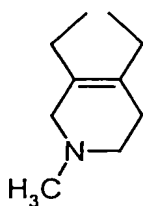
15 worin

$R^{51'}$ und $R^{52'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{51} und R^{52} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

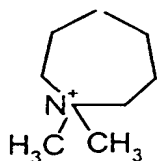
20 und/oder der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls auch über eine N-Funktion verknüpft, substitu-
25 iert ist, wobei die Ringsysteme ihrerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

oder

30 R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln



oder



bilden,

5 R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

sowie ihre jeweiligen Salze, Hydrate, Alkoholate und Tautomere.

10 Unter den in der WO-A-99/24433 genannten Verbindungen erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind das 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on (Bsp. 19 der WO-A-99/24433) und seine Salze, so z.B. das Hydrochlorid (Bsp. 20 der WO-A-99/24433), insbesondere in der Form des Trihydrats (Bsp. 336 der WO-A-99/24433).

15 Weitere erfindungsgemäß bevorzugte PDE V-Inhibitoren sind (a) Zaprinast (*Am. J. Physiol.*, Vol. 264, Februar 1993, Seiten H419-H422; *The Journal of Urology*, Vol. 147, Seiten 1650-1655 (Juni 1992); *The New England Journal of Medicine*, Vol. 326(2), Seiten 90-94 (9. Januar 1992)); (b) Propentofyllin (JP-A-03/044324); und (c) Pentoxifyllin (*Postgraduate Medicine*, Vol. 93, No. 3, Impotence, 15. Februar 20 1993, Seiten 65-72; *J.A.G.S.*, **41**, Seiten 363-366, 1993).

Weitere erfindungsgemäß bevorzugte PDE V-Inhibitoren sind in den folgenden Druckschriften offenbart, deren Inhalt im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist:

- 5-Substituierte Pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-one gemäß EP-A-0 201 188;
- Griseolsäurederivate gemäß EP-A-0 214 708 und EP-A-0 319 050;
- 2-Phenylpurinonderivate gemäß EP-A-0 293 063;
- Phenylpyridonderivate gemäß EP-A-0 347 027;
- Anellierte Pyrimidinderivate gemäß EP-A-0 347 146;
- Kondensierte Pyrimidinderivate gemäß EP-A-0 349 239;
- Pyrimidopyrimidinderivate gemäß EP-A-0 351 058;
- Purinverbindungen gemäß EP-A-0 352 960;
- Chinazolinderivate gemäß EP-A-0 371 731;
- Phenylpyrimidonderivate gemäß EP-A-0 395 328;
- Imidazochinoxalinonderivate oder ihre Azaanalogen gemäß EP-A-0 400 583;
- Phenylpyrimidonderivate gemäß EP-A-0 400 799;
- Phenylpyridonderivate gemäß EP-A-0 428 268;
- Pyrimidopyrimidinderivate gemäß EP-A-0 442 204;
- 4-Aminochinazolinderivate gemäß EP-A-0 579 496;
- 4,5-Dihydro-4-oxo-pyrrolo-[1,2-a]-chinoxalinderivate und ihre Azaanalogen gemäß EP-A-0 584 487;
- Polycyclische Guaninderivate gemäß WO-A-91/19717;
- Stickstoffhaltige Heterocyclen gemäß WO-A-93/07124;
- Polycyclische 2-Benzyl-Guaninderivate gemäß WO-A-94/19351;
- Chinazolinderivate gemäß US-A-4 060 615;
- 6-Heterocyclyl-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimidin-4-one gemäß US-A-5 294 612;
- Benzimidazole gemäß JP-A 5-222000;
- Cycloheptimidazol gemäß *European Journal of Pharmacology* 1994, **251**, Seite 1;
- N-enthaltende Heterocyclen gemäß WO-A-94/22855.

Weitere erfindungsgemäß verwendbare und bevorzugte PDE-Inhibitoren sind:

- Tetracyclische Derivate gemäß WO-A-95/19978;

- Pyrazolopyrimidin-Derivate gemäß EP-A-0 636 626;
- 4-Aminopyrimidin-Derivate gemäß EP-A-0 640 599;
- Imidazochinazolin-Derivate gemäß EP-A-0 668 280;
- Chinazolinverbindungen gemäß EP-A-0 669 324;
- 5 • 4-Aminochinazolin-Derivate gemäß US-A-5 436 233.

10 Weitere erfindungsgemäß verwendbare und gleichermaßen bevorzugte PDE-Inhibitoren sind die Verbindungen gemäß EP-A-0 579 496; WO-A-93/07124; US-A-5 294 612 und WO-A-94/22855, deren Inhalt durch Bezugnahme hiermit eingeschlossen ist.

Beispiele für erfindungsgemäß besonders bevorzugte PDE-Hemmer aus den zuvor genannten Druckschriften sind die folgenden Verbindungen:

- 15 • 1,3-Dimethyl-5-benzylpyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-on (Herstellung gemäß EP-A-0 201 188, Beispiel 1);
- 2-(2-Propoxyphenyl)-6-purinon (Herstellung gemäß EP-A-0 293 063, Beispiel 1);
- 6-(2-Propoxyphenyl)-1,2-dihydro-2-oxopyridin-3-carboxamid (Herstellung gemäß EP-A-0 347 027, Beispiel 2);
- 20 • 2-(2-Propoxyphenyl)-pyrido-[2,3-d]-pyrimidin-4(3H)-on (Herstellung gemäß EP-A-0 347 146, Beispiel 1);
- 7-Methylthio-4-oxo-2-(2-propoxyphenyl)-3,4-dihydropyrimido-[4,5-d]-pyrimidin (Herstellung gemäß EP-A-0 351 058, Beispiel 1);
- 25 • 6-Hydroxy-2-(2-propoxyphenyl)-pyrimidin-4-carboxamid (Herstellung gemäß EP-A-0 395 328, Beispiel 15);
- 1-Ethyl-3-methylimidazo-[1,5-a]-chinoxalin-4(5H)-on (Herstellung gemäß EP-A-0 400 583);
- 4-Phenylmethylamino-6-chlor-2-(1-imidazolyl)-chinoxalin (Herstellung gemäß EP-A-0 579 496, Beispiel 5(c));

- 5-Ethyl-8-[3-(N-cyclohexyl-N-methylcarbamyl)-propyloxy]-4,5-dihydro-4-oxo-pyrido-[3,2-e]-pyrrolo-[1,2-a]-pyrazin (Herstellung gemäß EP-A-0 584 487, Beispiel 1);
- 5 • 5'-Methyl-3'-(phenylmethyl)-spiro-[cyclopentan-1,7'-(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-b]-purin]-4'-(5'H)-on (Herstellung gemäß WO-A-91/19717, Beispiel 9A3);
- 1-[6-Chlor-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-aminochinazolin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure (Herstellung gemäß WO-A-93/97124);
- 10 • (6aR,9aS)-2-(4-Trifluormethylphenyl)-methyl-5-methyl-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahydrocyclopent-[4,5]-imidazo-[2,1-b]-purin-4-on (Herstellung gemäß WO-A-94/19351, Beispiel 14);
- 1-tert.-Butyl-3-phenylmethyl-6-(4-pyridyl)-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimid-4-on (Herstellung gemäß US-A-5 294 612, Beispiel 90);
- 1-Cyclopentyl-3-methyl-6-(4-pyridyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimid-4-on (Herstellung gemäß US-A-5 294 612, Beispiel 83);
- 15 • 2-Butyl-1-(2-chlorbenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazol (Herstellung gemäß JP-A-5-222000);
- 2-(4-Carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-amino-6-nitrochinazolin (Herstellung gemäß WO-A-94/22855, Beispiel II);
- 2-Phenyl-8-ethoxycycloheptimidazol (KT2-734);
- 20 • 1-[6-Chlor-4-(3,4-methyldioxybenzyl)-aminochinazolin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure (Herstellung gemäß WO-A-93/07124);
- (6aR,9aS)-2-(4-Trifluormethylphenyl)-methyl-5-methyl-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahydrocyclopent-[4,5]-imidazo-[2,1-b]-purin-4-on (Herstellung gemäß WO-A-94/19351, Beispiel 14);
- 25 • 1-tert.-Butyl-3-phenylmethyl-6-(4-pyridyl)-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimid-4-on (Herstellung gemäß US-A-5 294 612, Beispiel 90);
- 1-Cyclopentyl-3-methyl-6-(4-pyridyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazolo-[3,4-d]-pyrimid-4-on (Herstellung gemäß US-A-5 294 612, Beispiel 83);
- 2-(4-Carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-amino-6-nitro-chinazolin
- 30 (Herstellung gemäß WO-A-94/22855, Beispiel II).

Weitere erfindungsgemäß verwendbare cGMP PDE-Inhibitoren sind die folgenden Verbindungen:

- Pyrazolopyrimidin-Derivate gemäß EP-A-0 636 626;
- 4-Aminopyrimidin-Derivate gemäß EP-A-0 640 599;
- 5 • Imidazochinazolin-Derivate gemäß WO-A-95/06648;
- Anthranilsäure-Derivate gemäß WO-A-95/18097;
- 4-Aminochinazolin-Derivate gemäß US-A-5 436 233;
- Tetracyclische Derivate gemäß WO-A-95/19978;
- Imidazochinazolin-Derivate gemäß EP-A-0 668 280;
- 10 • Chinazolinverbindungen gemäß EP-A-0 669 324.

Weitere erfindungsgemäß bevorzugte PDE-Inhibitoren, insbesondere cGMP PDE-Inhibitoren, sind in den folgenden Druckschriften offenbart, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist:

- 15 • Chinolonderivate gemäß WO-A-98/53819;
- Pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-Derivate gemäß EP-A-911333;
- Pyrazolopyrimidone gemäß WO-A-98/49166;
- Verbindungen gemäß WO-A-96/16644;
- Bicyclische Heterocyclen gemäß WO-A-96/16657;
- 20 • Pyrazolopyrimidone gemäß WO-A-93/06104;
- Pyrazolopyrimidone gemäß WO-A-93/07149;
- Chinazoline gemäß WO-A-93/12093;
- Purinone gemäß WO-A-94/00453;
- Pyridopyrimidinone gemäß WO-A-94/05661;
- 25 • Verbindungen gemäß US-A-5 272 147 und US-A-5 250 534; und
- Chinazolinone gemäß WO-A-93/12095.

Weitere erfindungsgemäß bevorzugte PDE-Inhibitoren, insbesondere cGMP PDE-Inhibitoren, sind ausgewählt aus der Gruppe von:

- 30 • 4-(3-Chlor-4-methoxybenzyl)amino-1-(4-hydroxypiperidino)-6-phthalazincarbonitril und dessen Salzen, Tautomeren, Alkoholaten und Hydraten, insbesondere

4-(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-amino-1-(4-hydroxypiperidino)-6-phthalazincarbonitrilhydrochlorid;

- 1-[4-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chlor-2-chinazolyl]-4-piperidin-carbonsäure und dessen Salzen, Tautomeren, Alkoholaten und Hydraten, insbesondere dem Natriumsalz;
- 4-Brom-6-[3-(4-chlorphenyl)propoxy]-5-[(3-piperidinylmethyl)amino]-3(2H)-pyridazinon und dessen Salzen, Tautomeren, Alkoholaten und Hydraten, insbesondere 4-Brom-6-[3-(4-chlorphenyl)propoxy]-5-[(3-piperidinylmethyl)-amino]-3(2H)-pyridazinonhydrochlorid.

Weitere erfindungsgemäß bevorzugte PDE-Inhibitoren, insbesondere cGMP PDE-Inhibitoren, sind in den folgenden Druckschriften offenbart, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist:

- Carbazolderivate und deren Salze gemäß WO-A-99/21831 (Fujisawa);
- Dihydropyrazolopyrimidinonderivate gemäß WO-A-98/40384 (BAYER) und DE-A-197 09 877 (BAYER);
- Purin- und Pyrazolopyrimidinderivate gemäß DE-A-197 09 126 (BAYER);
- Isochinolinonderivate gemäß WO-A-98/38168 (Tanabe);
- substituierte Azaindolverbindungen gemäß JP-A-10120681 (Fujisawa);
- Indolizinverbindungen gemäß JP-A-10120680 (Fujisawa);
- (Amino-thieno-pyrimidinyl)-heterocyclische Säurederivate gemäß DE-A-196 44 228 (Merck) und WO-A-98/17668 (Merck);
- 2-Amino-thiophen-3-carboxamidderivate gemäß DE-A-196 42 451 (Merck) und WO-A-98/16521 (Merck);
- Pyridocarbazolderivate gemäß WO-A-97/45427 (Mochida);
- Purinonderivate gemäß EP-A-771799 (BAYER);
- N-Benzyl-3-indenylacetamidderivate gemäß WO-A-99/31065 (Baverstock/Cell Pathways/Univ. Arizona State);
- Pyridocarbazolverbindungen gemäß WO-A-99/26946 (Mochida);
- Thienopyrimidinderivate gemäß DE-A-197 52 952 (Merck) und WO-A-99/28325 (Merck);

- Indolderivate gemäß WO-A-98/15530 (Fujisawa);
- Pyrazolopyridazinone gemäß WO-A-98/14448 (Kyorin);
- Phenylalkylthienopyrimidinderivate gemäß DE-A-196 32 423 (Merck) und WO-A-98/06722 (Merck);
- 5 • Verbindungen gemäß WO-A-96/21435 (Euroceltique);
- Dihydropyrazolopyrrole gemäß WO-A-95/19362 (Pfizer);
- Verbindungen gemäß WO-A-95/00516 (Euroceltique).

10 Außer den beiden zuvor genannten Wirkstoffkomponenten A und B kann das erfindungsgemäße Kombinationspräparat noch weitere beliebige Wirkstoffe enthalten, sofern diese nicht dem Indikationsgebiet zuwiderlaufen und nicht die Wirkung des PDE-Hemmers und des Lipidsenkers beeinträchtigen.

15 Diese weiteren, gegebenenfalls vorhandenen Wirkstoffe können - wie schon die Wirkstoffkomponenten A und B - entweder als echte Mischung zusammen mit A und/oder B vorliegen oder aber auch räumlich getrennt hiervon vorliegen. Ihre Verabreichung kann parallel oder gleichzeitig oder zeitlich abgestuft zu der/den Wirkstoffkomponente(n) A und/oder B erfolgen.

20 Zu den weiteren, gegebenenfalls vorhandenen Wirkstoffen des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates zählen beispielsweise:

- weitere, die Erektionsfähigkeit verbessernde Wirkstoffe, die nicht zu der Klasse der PDE-Hemmer gehören, so z.B.: α -adrenergische Antagonisten wie z.B. Yohimbin oder Vasomax® von der Firma Zonagen; oder auch solche Substanzen, wie sie in der WO-A-98/52569 genannt sind, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist; oder Prostaglandine-E1; oder Serotonin-Antagonisten;
- Wirkstoffe aus dem kardiovaskulären Indikationsbereich;
- Wirkstoffe aus dem ZNS- und cerebralen Indikationsbereich;
- 30 • Vitamine;
- Mineralstoffe;

- Spurenelemente.

Für die Applikation der beiden Wirkstoffkomponenten A und B (und der gegebenenfalls vorhandenen weiteren Wirkstoffe) kommen jeweils alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, perlingual, sublingual, nasal, transdermal, buccal, intravenös, rektal, inhalativ oder parenteral. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, sublingual oder nasal. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Des weiteren ist es möglich, die beiden Wirkstoffkomponenten A und B bei räumlicher getrennter bzw. zeitlich versetzter Verabreichung in unterschiedlicher Darreichungsform zu applizieren.

Die beiden Wirkstoffkomponenten A und B können - zusammen oder räumlich getrennt - jeweils in an sich bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei sollten die therapeutisch wirksamen Komponenten A und B jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der beiden Wirkstoffkomponenten A und B mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg, vorzugsweise von 0,001 mg/kg bis 20 mg/kg, insbesondere 0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht, besonders bevorzugt 0,001 mg/kg bis 5 mg/kg,

der jeweiligen Wirkstoffkomponente A oder B zur Erzielung wirksamer und sinnvoller Ergebnisse verabreicht.

- 5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den hier genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Kombinationspräparat, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen
10 Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss.

Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- 15 Die vorliegende Erfindung wird rein exemplarisch, aber keinesfalls beschränkend durch das folgende Ausführungsbeispiel veranschaulicht.

Beispiel

In einer placebokontrollierten Studie wurden zwölf adulte, männliche Kaninchen vom Tierstamm HsdHHL Watanables mit einem Körpergewicht von 3-5 kg, die
5 zuchtbedingt unter Hypercholesterinämie und Arteriosklerose leiden, mit einem selektiven cGMP PDE-Hemmer behandelt (3 mg/kg, intravenös).

Die Tiere hatten freien Zugang zu Wasser und konnten 2 Stunden pro Tag Futter zu sich nehmen. Die Tiere wurden in einem 10/14-Stunden Tag-Nacht-Rhythmus
10 gehalten (Licht an ab 8.00 Uhr), und die Umgebungstemperatur betrug 22 bis 24°C.

Als selektiver cGMP PDE-Hemmer wurde das 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on-hydrochlorid-trihydrat (Bsp. 336 der WO-A-99/24433) verwendet.

15 Für die intravenöse Injektion wurde der PDE-Inhibitor in physiologischer Kochsalzlösung (0,9 Vol.-%) gelöst.

Sechs der zwölf Kaninchen war 7 Tage lang vor der Behandlung mit dem PDE-Hemmer täglich, d.h. also 7 Tage aufeinanderfolgend, subkutan ein Lipidsenker, nämlich Cerivastatinnatrium (d.h. das Mononatriumsalz des Cerivastatins), verabreicht worden (1 mg/kg Körpergewicht, Cerivastatinnatrium gelöst in physiologischer Kochsalzlösung).

25 Den anderen sechs Kaninchen war stattdessen subkutan eine physiologische Kochsalzlösung verabreicht worden (Kontrolle).

Die sechs mit Cerivastatinnatrium vorbehandelten Kaninchen erhielten den PDE-Hemmer jeweils 1 Tag und 3 Tage nach Beendigung der 7-tägigen Cerivastatinnatriumvorbehandlung.
30

Die übrigen sechs, nicht mit Cerivastatinnatrium vorbehandelten Kaninchen erhielten den PDE-Hemmer 1 Tag nach Beendigung der 7tägigen subkutanen Gabe der Kochsalzlösung (Kontrolle).

5 Die Erektion wurde gewertet, indem die Länge des hervortretenden Penis mit einer Schieblehre gemessen wurde. Die Messung wurde jeweils 5, 10, 15, 30, 45, 60 und 120 Minuten nach Verabreichung des PDE-Hemmers durchgeführt. Die Tiere wurden dazu jedesmal aus dem Käfig geholt, am Nackenfell und den Hinterläufen festgehalten, auf den Rücken gedreht und vermessen. Unter Ruhebedingungen, d.h.
10 im nichterigierten Zustand, ist der Kaninchenpenis in der Schamregion nicht sichtbar und von der Penishaut vollständig bedeckt.

Wie die beiliegende Fig. 2 veranschaulicht, zeigten die sechs mit dem Lipidsenker Cerivastatinnatrium vorbehandelten Kaninchen (obere und mittlere Kurven) nach
15 Gabe des PDE-Hemmers überraschenderweise eine deutlich stärkere Erektion als die sechs Kaninchen, welche nicht mit dem Lipidsenker vorbehandelt worden waren (untere Kurve).

Ein Vergleich der oberen und mittleren Kurve der Fig. 2 zeigt auch, dass die Verbesserung der Erektionsfähigkeit in den vorbehandelten Tieren nach Aussetzen der
20 Behandlung mit dem Lipidsenker wieder abnahm. So war die Erektion 1 Tag nach Beendigung der Cerivastatinnatrium-Vorbehandlung noch stärker als bereits 3 Tage nach Beendigung der Cerivastatinnatrium-Vorbehandlung. Auch dies belegt, dass die überraschend eintretende Verbesserung der Wirkung des PDE-Hemmers ursächlich
25 auf den Lipidsenker zurückzuführen ist.

Wie der Versuch zeigt, bringt bereits eine erst kurz vor Gabe der PDE-Hemmers einsetzende Vorbehandlung mit dem Lipidsenker völlig unerwartet eine Verstärkung der
durch den PDE-Hemmer ausgelösten Erektion mit sich. Die auf diese Weise verbesserte Wirkung des PDE-Hemmers ist insofern überraschend, weil angesichts des
30 kurzen Vorbehandlungsintervalls mit dem Lipidsenker überhaupt noch keine (signi-

fikante) Verbesserung der Hypercholesterinämie, geschweige denn der Arteriosklerose eingetreten war.

5 Ohne sich auf eine bestimmte Theorie festlegen zu wollen, lässt sich die synergistische Wirkung des PDE-Hemmers zusammen mit dem Lipidsenkers möglicherweise durch eine Verbesserung der Endothelfunktion erklären, wie dies in der allgemeinen Beschreibung bereits zuvor diskutiert worden ist. Dieser synergistische Effekt war für den Fachmann aber in keiner Weise vorhersehbar und muss daher als vollkommen überraschend gewertet werden.

10

Das Ausführungsbeispiel belegt somit eindrucksvoll die Verbesserung der PDE-inhibitorischen Wirkung des PDE-Hemmers durch den in Kombination hiermit verabreichten Lipidsenker.

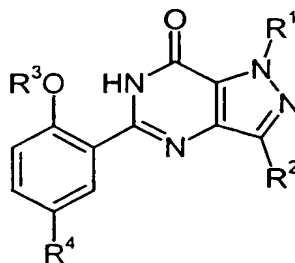
15

Dem Fachmann werden aber noch zahlreiche weitere Ausführungsformen bei der Durchführung der vorliegenden Erfindung geläufig sein, ohne dass er damit den Rahmen der vorliegenden Erfindung verlässt.

Patentansprüche

1. Kombinationspräparat, enthaltend als pharmazeutisch wirksame Bestandteile mindestens eine Wirkstoffkomponente A und mindestens eine Wirkstoffkomponente B, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkomponente A ein PDE-Inhibitor, vorzugsweise ein cGMP PDE-Inhibitor, und die Wirkstoffkomponente B ein Lipidsenker ist.
2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1 zur Behandlung der sexuellen Dysfunktion bei Männern oder Frauen.
3. Kombinationspräparat nach Anspruch 2 zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.
4. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die beiden Wirkstoffkomponenten A und B entweder gleichzeitig oder aber zeitlich abgestuft angewandt werden.
5. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkomponenten A und B als funktionelle Einheit vorliegen, insbesondere in Form einer Mischung, eines Gemisches oder eines Gemenges.
6. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkomponenten A und B (räumlich) getrennt voneinander vorliegen, insbesondere als „kit-of-parts“.
7. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker (Wirkstoffkomponente B) ausgewählt ist aus der Gruppe von (a) HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren; (b) Squalen-Synthase-Inhibitoren; (c) Gallensäure-Absorptionshemmern („Bile acid sequestrants“); (d) Fibrinsäure und ihren Derivaten; (e) Nikotinsäure und ihren Analogen; (f) ω 3-Fettsäuren.

8. Kombinationspräparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker (Wirkstoffkomponente B) ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ist und insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe der Statine, vorzugsweise aus der Gruppe von Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Itavastatin, Simvastatin und (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure, sowie deren jeweiligen Salzen, Hydraten, Alkoholaten, Estern und Tautomeren.
9. Kombinationspräparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker (Wirkstoffkomponente B) Atorvastatin oder dessen Salz, Hydrat, Alkoholat, Ester und Tautomeres ist.
10. Kombinationspräparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker (Wirkstoffkomponente B) Cerivastatin oder dessen Salz, Hydrat, Alkoholat, Ester und Tautomeres ist.
11. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der PDE-Hemmer (Wirkstoffkomponente A) ein cGMP PDE-Hemmer ist und insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe von Pyrazolopyrimidonon der folgenden allgemeinen Formel



worin

R¹ Wasserstoff; C₁-C₃-Alkyl; C₁-C₃-Perfluoralkyl; oder C₃-C₅-Cycloalkyl bedeutet;

R^2 Wasserstoff; C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit C_3 - C_6 -Cycloalkyl; C_1 - C_3 -Perfluoralkyl; oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl darstellt;

R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit C_3 - C_6 -Cycloalkyl; C_1 - C_6 -Perfluoralkyl, C_3 - C_5 -Cycloalkyl; C_3 - C_6 -Alkenyl; oder C_3 - C_6 -Alkynyl ist;

R^4 C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH, NR^5R^6 , CN, $CONR^5R^6$ oder CO_2R^7 ; C_2 - C_4 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit CN, $CONR^5R^6$ oder CO_2R^7 ; C_2 - C_4 -Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 ; (Hydroxy)- C_2 - C_4 -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 , (C_2 - C_3 -Alkoxy)- C_1 - C_2 -alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH oder NR^5R^6 , CO_2R^7 ; Halogen; NR^5R^6 , $NHSO_2NR^5R^6$; $NHSO_2R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; oder Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thienyl oder Triazolyl, von denen jedes gegebenenfalls substituiert ist mit Methyl bedeutet;

R^5 und R^6 jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl darstellen; oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, 4-N(R^{11})-Piperazinyl- oder Imidazolyl-Gruppe bilden, wobei diese Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit Methyl oder OH;

R^7 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl ist;

R^8 C_1 - C_3 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 , bedeutet;

R^9 und R^{10} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidinyl-, Piperidino-, Morpholino-, 4-N(R^{12})-Piperazinyl-Gruppe bilden, wobei diese Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, $NR^{13}R^{14}$ oder $CONR^{13}R^{14}$;

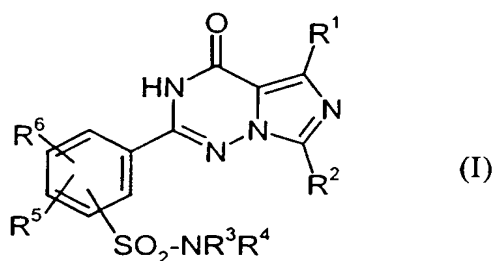
R^{11} Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl; (Hydroxy)- C_2 - C_3 -alkyl; oder C_1 - C_4 -Alkanoyl darstellt;

R^{12} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, (C_1 - C_3 -Alkoxy)- C_2 - C_6 -alkyl; (Hydroxy)- C_2 - C_6 -alkyl; ($R^{13}R^{14}N$)- C_2 - C_6 -Alkyl; ($R^{13}R^{14}NOC$)- C_1 - C_6 -Alkyl; $CONR^{13}R^{14}$; $CSNR^{13}R^{14}$, oder $C(NH)NR^{13}R^{14}$ ist; und

R^{13} und R^{14} jeweils unabhängig Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl; (C_1 - C_3 -Alkoxy)- C_2 - C_4 -alkyl; oder (Hydroxy)- C_2 - C_4 -alkyl bedeuten,

sowie ihren jeweiligen Salzen, Hydraten, Alkoholaten und Tautomeren.

12. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der PDE-Hemmer (Wirkstoffkomponente A) ein cGMP PDE-Hemmer ist und insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe von 2-phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel



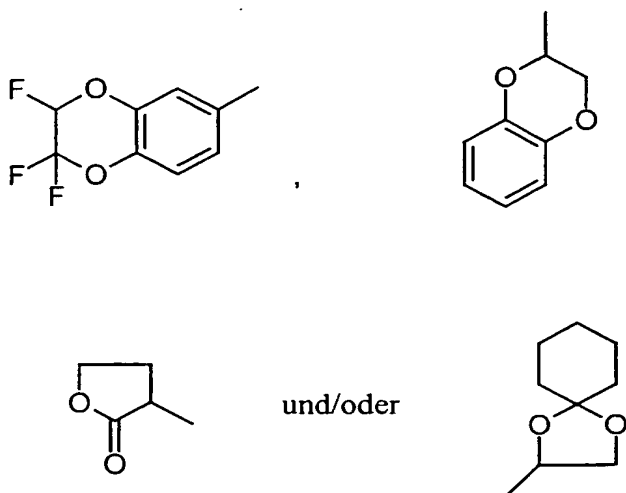
in welcher

R^1 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht;

R^2 für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht;

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, oder

für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, und die gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Benzyloxycarbonyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und/oder durch Reste der Formeln $-SO_3H$, $-(A)_a-NR^7R^8$, $-O-CO-NR^7R^8$, $-S(O)_b-R^9$, $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$,



substituiert ist,

worin

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

A einen Rest CO oder SO_2 bedeutet,

R^7 , $R^{7'}$, R^8 und $R^{8'}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff bedeuten, oder

Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 5- bis 6-gliedrigen ungesättigten, partiell ungesättigten oder gesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(SO_2)_c-$ NR¹²R¹³ substituiert sind,

worin

c eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R⁷, R^{7'}, R⁸ und R^{8'} geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Halogen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{14}R^{15}$ substituiert ist,

worin

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 und

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

oder

10

R^7 und R^8 und/oder $R^{7'}$ und $R^{8'}$ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5-bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{16}$ enthalten kann,

15

worin

R^{16} Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl, einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert ist, oder

20

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

25

R^9 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder die oben unter R^3/R^4 aufgeführte Alkylkette gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, partiell ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N; O oder einen Rest der Formel $-NR^{17}$ enthalten kann, substituiert ist,

worin

R^{17} Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und wobei Aryl und der Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Nitro, Halogen, $-SO_3H$, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und/oder durch einen Rest der Formel $-SO_2NR^{18}R^{19}$ substituiert sind,

worin

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder

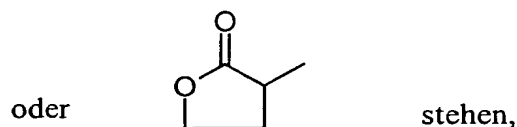
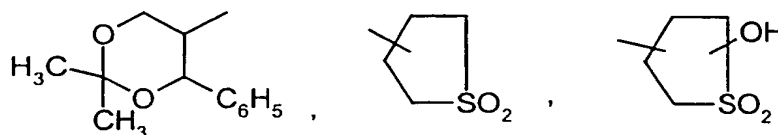
R^3 oder R^4 für eine Gruppe der Formel $-NR^{20}R^{21}$ steht,

worin

R^{20} und R^{21} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5 und/oder

R^3 oder R^4 für Adamantyl stehen, oder für Reste der Formeln



10

oder für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für einen 5- bis 7-gliedrigen partiell ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus stehen, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N; O oder einen Rest der Formel $-NR^{22}$ enthalten kann,

15

worin

R^{22} die oben angegebene Bedeutung von R^{16} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder Carboxyl, Formyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

und wobei Cycloalkyl, Aryl und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, Triazolyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, geradkettiges oder ver-

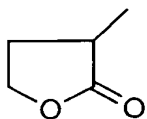
25

zweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro und/oder durch Gruppen der Formeln $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OR}^{23}$, $(\text{SO}_2)_e\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{26})(\text{OR}^{27})$ substituiert sind,

5 worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{23} einen Rest der Formel



bedeutet, oder

10

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carboxyl, Benzyloxycarbonyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,

15

20

und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln $-\text{CO}-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ oder $-\text{CO}-\text{R}^{30}$ substituiert ist,

25

worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

30

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O enthalten kann,

5 und

R^{30} Phenyl oder Adamantyl bedeutet,

10 R^{24} und R^{25} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{26} und R^{27} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind

15 und/oder Cycloalkyl, Aryl und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxyl, durch einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder durch Gruppen der Formel $-SO_2-R^{31}$, $P(O)(OR^{32})(OR^{33})$ oder
20 $-NR^{34}R^{35}$ substituiert ist,

, worin

25 R^{31} Wasserstoff bedeutet oder die oben angegebene Bedeutung von R^9 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{32} und R^{33} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

30 R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

R^{34} und R^{35} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest der Formel $-NR^{36}$ enthalten kann,

5

worin

R^{36} Wasserstoff, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, ungesättigten oder gesättigten oder partiell ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N, O oder einen Rest der Formel $-NR^{37}$ enthalten kann,

15

20

worin

R^{37} Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formel $-(D)_fNR^{38}R^{39}$, $-CO-(CH_2)_g-O-CO-R^{40}$, $-CO-(CH_2)_h-OR^{41}$ oder $-P(O)(OR^{42})(OR^{43})$ substituiert ist,

25

30

worin

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2, 3 oder 4
bedeuten,

5

und

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10

D eine Gruppe der Formel -CO oder -SO₂ bedeutet,

R³⁸ und R³⁹ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene
Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben,

15

R⁴⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen bedeutet,

R⁴¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen bedeutet,

20

R⁴² und R⁴³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gerad-
kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-
atomen bedeuten,

25

oder

R³⁷ einen Rest der Formel -(CO)_i-E bedeutet,

worin

30

i eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

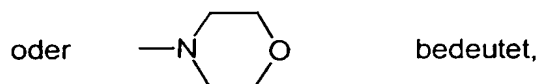
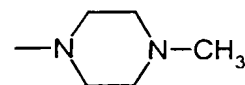
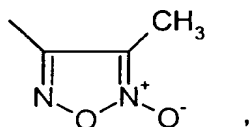
E Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeu-
tet,

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-glied-
rigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen
aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die oben aufge-
führten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich
oder verschieden durch Nitro, Halogen, $-SO_3H$, geradkettiges
oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen,
Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch einen
Rest der Formel $-SO_2-NR^{44}R^{45}$, substituiert sind,

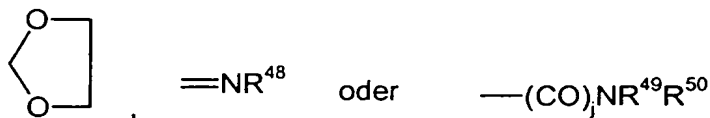
worin

R^{44} und R^{45} die oben angegebene Bedeutung von R^{18} und R^{19}
haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
oder

E Reste der Formeln



und der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoff-
atom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich
oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy,
Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy-
carbonyl mit bis jeweils zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro und Gruppen
der Formeln $-P(O)(OR^{46})(OR^{47})$,



substituiert ist,

worin

5

R^{46} und R^{47} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{48} Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

j eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

15

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{14} und R^{15} haben,

und/oder der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ oder $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{53}\text{OR}^{54}$ substituiert ist,

20

25

worin

30

R^{51} und R^{52} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Carboxyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^{53} und R^{54} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben,

5 und/oder das Alkyl gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{51'}R^{52'}$ substituiert sein kann,

10 worin

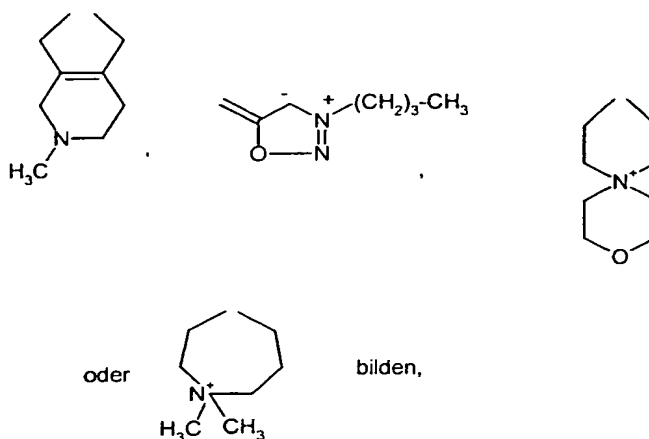
$R^{51'}$ und $R^{52'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{51} und R^{52} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

15 und/oder der unter R^3 und R^4 aufgeführte, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildete Heterocyclus, gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls auch über eine N-Funktion verknüpft, substitu-
20 iert ist, wobei die Ringsysteme ihrerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

25 oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom Reste der Formeln

- 54 -



R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen.

sowie ihren jeweiligen Salzen, Hydraten, Alkoholaten und Tautomeren.

- 10 13. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der PDE-Hemmer (Wirkstoffkomponente A) ein cGMP PDE-Hemmer ist und insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe von (a) 5-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-on (Sildenafil) sowie dessen
- 15 Salzen, Hydraten, Alkoholaten und Tautomeren; und (b) 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]-triazin-4-on sowie dessen Salzen, Hydraten, Alkoholaten und Tautomeren.
- 20 14. Kombinationspräparat nach Anspruch 13, dadurch dass der PDE-Hemmer (Wirkstoffkomponente A) das 5-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-on-citrat (Sildenafilcitrat, Viagra™) oder das 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-

piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on-hydrochlorid-trihydrat ist.

15. Verwendung von Lipidsenkern zur Steigerung der Wirksamkeit von PDE-Inhibitoren, insbesondere cGMP PDE-Inhibitoren.
16. Verwendung nach Anspruch 15 bei der Behandlung der sexuellen Dysfunktion bei Männern und Frauen, insbesondere bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion.
17. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker und der PDE-Inhibitor entweder gleichzeitig oder aber zeitlich abgestuft angewandt werden.
18. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker und der PDE-Hemmer als funktionelle Einheit vorliegen, insbesondere in Form einer Mischung, eines Gemisches oder eines Gemenges.
19. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker und der PDE-Hemmer (räumlich) getrennt voneinander vorliegen, insbesondere als „kit-of-parts“.
20. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Lipidsenker aus den in den Ansprüchen 7 bis 10 definierten Verbindungen ausgewählt ist.
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass der PDE-Hemmer aus den in den Ansprüchen 11 bis 14 definierten Verbindungen ausgewählt ist.



Fig. 1

Wirkmechanismus von PDE 5-Inhibitoren

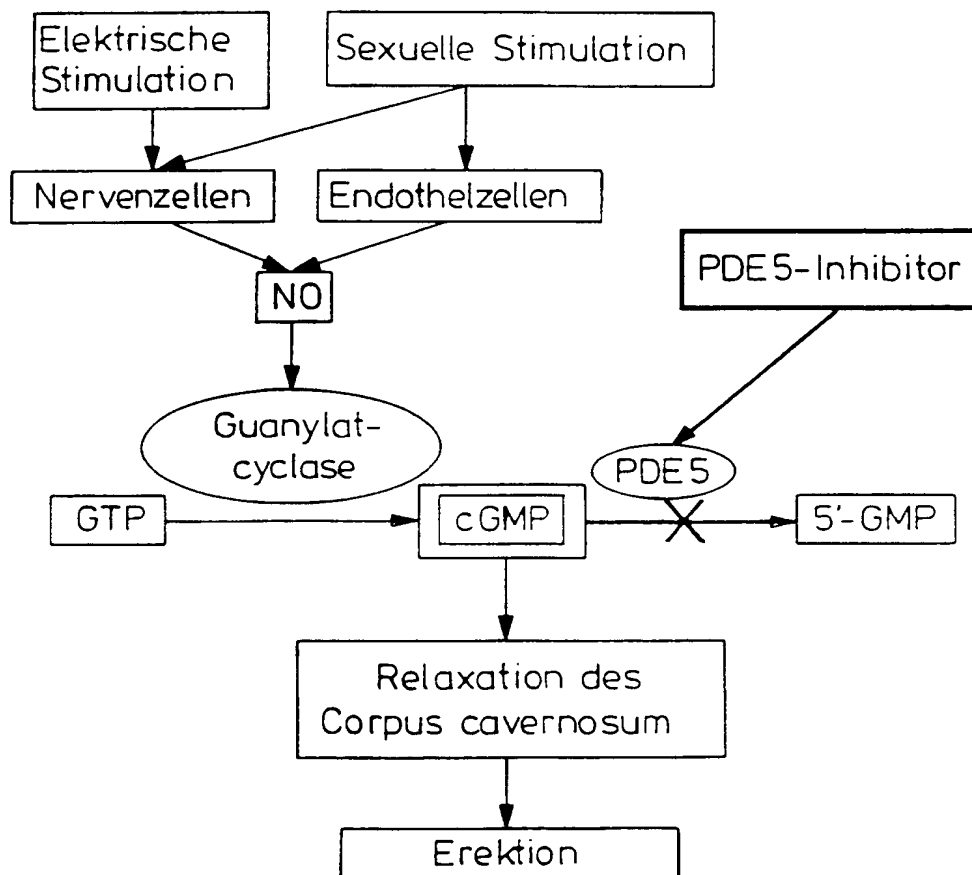




Fig. 2

Synergistische Verstärkung der cGMP PDE-inhibitorischen Wirkung

